



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: 0 502 314 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 92101579.8

(51) Int. Cl. 5: C07D 235/08, A61K 31/415,
C07D 401/04, C07D 403/04,
C07D 403/10, C07D 401/14,
C07D 403/14, C07D 471/04,
C07D 487/04, C07D 513/04

(22) Anmeldetag: 31.01.92

(30) Priorität: 06.02.91 DE 4103492
25.05.91 DE 4117121
16.11.91 DE 4137812

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
09.09.92 Patentblatt 92/37

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL PT
SE

(71) Anmelder: Dr. Karl Thomae GmbH
Postfach 1755
W-7950 Biberach 1(DE)

(72) Erfinder: Hauel, Norbert, Dr. Dipl.-Chem.
Fliederstrasse 2

W-7951 Eberhardzell(DE)
Erfinder: Narr, Berthold, Dr. Dipl.-Chem.

Obere Au 5
W-7950 Biberach 1(DE)
Erfinder: Ries, Uwe, Dr. Dipl.-Chem.

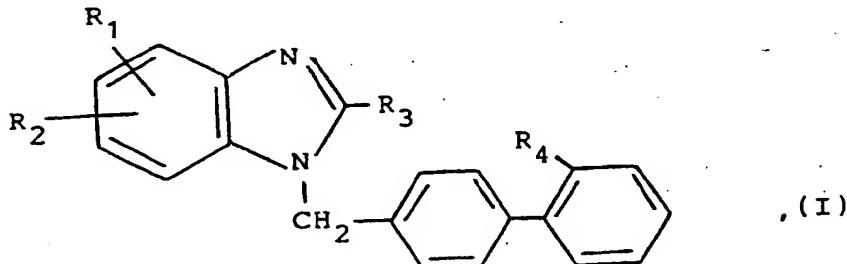
Dunantstrasse 10
W-7950 Biberach 1(DE)
Erfinder: van Meel, Jacques, Dr.
Schubertweg 4

W-7951 Mittelbiberach(DE)
Erfinder: Wienen, Wolfgang, Dr. Dipl.-Biol.
Am Schiessberg 28
W-7951 Äpfingen(DE)
Erfinder: Entzeroth, Michael, Dr. Dipl.-Chem.
Sebastian-Saller-Strasse 20

W-7951 Warthausen(DE)

(54) Benzimidazole, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.

(55) Die Erfindung betrifft Benzimidazole der allgemeinen Formel



EP 0 502 314 A1

in der

R₁ bis R₄ wie im Anspruch 1 definiert sind, deren 1-, 3-Isomerengemische und deren Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

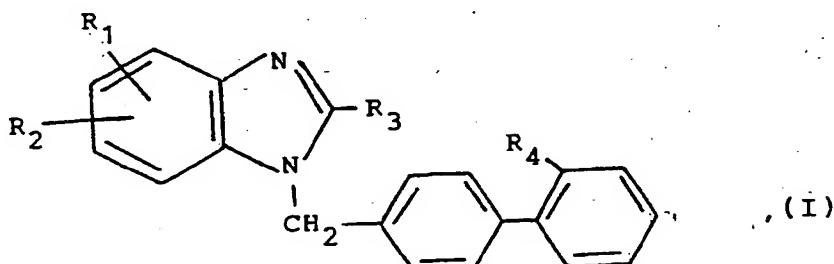
Die neuen Verbindungen stellen insbesondere Angiotensin-Antagonisten dar.

In der EP-A-0 392 317 werden bereits Benzimidazole, welche wertvolle Angiotensin-Antagonisten darstellen, beschrieben.

Es wurde nun gefunden, daß die neuen Benzimidazole der allgemeinen Formel

5

10



15

deren 1-, 3-Isomerengemische sowie deren Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung deren physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, noch wertvollere Angiotensin-Antagonisten, insbesondere Angiotensin-II-Antagonisten, darstellen.

- 20 In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet
 R_1 in 4-Stellung ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl-, Fluormethyl-, Difluormethyl- oder Trifluormethylgruppe und
 R_2 eine Alkoxygruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, die in 3-, 4- oder 5-Position durch eine Imidazolylgruppe substituiert ist, eine Alkoxygruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3-, 4- oder 5-Position durch eine Benzimidazolyl- oder Tetrahydrobenzimidazolylgruppe substituiert ist, oder auch, wenn R_4 eine 1H-Tetrazolylgruppe darstellt, eine 2-(Imidazol-1-yl)-ethoxygruppe,
 eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Benzolsulfonyloxy- oder Phenylalkansulfonyloxygruppe,
 eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Phenyl-, Cycloalkyl-, Phenylalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Bicyclohexyl- oder Biphenylgruppe substituierte Acylaminogruppe, in welcher der Acylrest eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkylsulfonylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Benzoyl-, Benzolsulfonyl-, Phenylalkansulfonyl-, Naphthalinsulfonyl-, Cycloalkylcarbonyl-, Phenylalkanoyl- oder Cycloalkylalkanoylgruppe darstellt, wobei die vorstehend erwähnten Phenylkerne jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
 eine Phthalimino-, Homophthalimino-, 2-Carboxyphenylcarbonylamino- oder 2-Carboxyphenylmethylaminogruppe, wobei eine Carbonylgruppe in einer Phthaliminogruppe durch eine Methylen-, Alkyl-methylen- oder Dialkyl-methylengruppe ersetzt sowie eine Methylengruppe in einer Homophthaliminogruppe durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann, und zusätzlich die vorstehend erwähnten Phenylkerne durch Alkyl- oder Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und gleichzeitig ganz oder teilweise hydriert sein können,
 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylengruppe substituierte 5-, 6- oder 7-gliedrige Alkylenimino- oder Alkenylenimino gruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,
 eine Bicycloalkan-2,3-dicarbonsäureimino- oder Bicycloalken-2,3-dicarbonsäureimino gruppe, in denen der Bicycloalkan- und Bicycloalkanteil jeweils 9 oder 10 Kohlenstoffatome enthalten, durch 1, 2 oder 3 Methylgruppen substituiert und eine Endomethylengruppe durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann,
 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituierte Amidinogruppe,
 eine Glutarsäureimino gruppe, in der die n-Propylengruppe perfluoriert, durch ein oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylengruppe substituiert sein kann,
 eine gegebenenfalls durch eine Alkyl- oder Phenylgruppe mono- oder disubstituierte Maleinsäureimido gruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
 einen über ein Kohlenstoffatom oder über eine Iminogruppe gebundenen 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthält, oder einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthält, wobei die vorstehend erwähn-

ten heteroaromatischen Ringen im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylalkylgruppe substituiert sein können und an die 6-gliedrigen heteroaromatischen Ringen jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine n-Propylen- oder n-Butylengruppe oder sowohl an die 5-gliedrigen als auch an die 6-gliedrigen heteroaromatischen Ringen jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine 1,3-Butadienylgruppe oder über eine Iminogruppe und ein benachbartes Kohlenstoffatom eine n-Butylen- oder 1,3-Butadienylgruppe angefügt ist und in einem so gebildeten anellierten Pyridinring eine Methingruppe durch ein Stickstoffatom und eine Vinylengruppe in 3-, 4-Stellung zu dem Stickstoffatom des gebildeten Pyridinringes durch ein Schwefelatom oder in einem so gebildeten anellierten Phenylring eine oder zwei Methingruppen durch H-Atome ersetzt sein können, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten ankondensierten aromatischen oder heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Phenyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylamino-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Fluormethyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Alkanoyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe monosubstituiert oder durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl-, Methoxy- oder Hydroxygruppen disubstituiert sein können sowie zwei Methylsubstituenten in 1,2-Stellung zueinander durch eine Methylen- oder Ethylenbrücke miteinander verknüpft sein können und eine gegebenenfalls in einem Imidazolring vorhandene NH-Gruppe durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Phenylalkylgruppe oder durch eine Cycloalkylgruppe substituiert sein kann, oder

5 einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen Pyrrolidin-, Piperidin- oder Pyridinring, wobei an den Pyridinring über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylrest ankondensiert und eine zum N-Atom benachbarte Methylengruppe in einem Pyrrolidin- oder Piperidinring durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

10 eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenylalkyl-, Tetramethylen-, Pentamethylen- oder Hexamethylengruppe substituierte Imidazolidindiongruppe,

15 eine Pyridazin-3-on- oder Dihydro-pyridazin-3-on-gruppe, die in 2-Stellung durch eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe und zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituiert sein kann,

20 eine $R_7\text{-}NR_6\text{-}CO\text{-}NR_5$ -Gruppe, in der

25 R_5 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylalkylgruppe,

R_6 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylgruppe, eine Phenylalkylgruppe oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen,

30 R_7 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einer der Reste R_5 , R_6 oder R_7 auch eine Bicyclohexyl- oder Biphenylgruppe oder

35 R_6 und R_7 zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine geradkettige Alkylenimino-gruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Morphinogruppe oder

R_5 und R_6 zusammen eine Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen,

40 eine 1H,3H-Chinazolin-2,4-dion-3-yl- oder Pentamethylen-oxazolin-2-yl-gruppe oder

R_1 ein Wasserstoffatom- oder in 5-, 6- oder 7-Stellung ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Fluormethyl-, Difluormethyl- oder eine Trifluormethylgruppe und

45 R_2 einen über ein Kohlenstoffatom oder über eine Iminogruppe gebundenen 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthält, oder einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthält, wobei die vorstehend erwähnten heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylalkylgruppe substituiert sein können und an die 6-gliedrigen heteroaromatischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine n-Propylen- oder n-Butylengruppe oder sowohl an die 5-gliedrigen als auch an die 6-gliedrigen heteroaromatischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine 1,3-Butadienylgruppe oder über eine Iminogruppe und ein benachbartes Kohlenstoffatom eine n-Butylen- oder 1,3-Butadienylgruppe angefügt ist und in einem so gebildeten anellierten Pyridinring eine Methingruppe durch ein Stickstoffatom und eine Vinylengruppe in 3-, 4-Stellung zu dem Stickstoffatom des gebildeten Pyridinringes durch ein Schwefelatom oder in einem so gebildeten anellierten Phenylring eine oder zwei Methingruppen durch N-Atome ersetzt sein können, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten ankondensierten aromatischen oder heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-,

Phenyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylamino-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Fluormethyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Alkanoyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe monosubstituiert oder durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl-, Methoxy- oder Hydroxygruppen disubstituiert sein können sowie zwei Methylsubstituenten in 1,2-Stellung zueinander durch eine Methylen- oder Ethylenbrücke miteinander verknüpft sein können und eine gegebenenfalls in einem Imidazolring vorhandene NH-Gruppe durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Phenylalkylgruppe oder durch eine Cycloalkylgruppe substituiert sein kann, wobei, wenn

(i) R₁ ein Wasserstoffatom, R₃ eine n-Propylgruppe und R₄ eine Carboxygruppe darstellen, R₂ in 6-Stellung keine 3-Methyl-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl- oder 3-n-Hexyl-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-gruppe darstellen kann, oder wenn

(ii) R₁ ein Wasserstoffatom, R₃ eine n-Propyl- oder n-Butylgruppe und R₄ eine 1H-Tetrazolylgruppe darstellen, R₂ in 5- oder 6-Stellung keine Benzoxazol-2-yl-gruppe darstellen kann, oder wenn

(iii) R₁ ein Wasserstoffatom, R₃ eine n-Propylgruppe und R₄ eine Carboxygruppe darstellen, R₂ in 5- oder 6-Stellung keine 1-Methylbenzimidazol-2-yl-gruppe oder in 6-Stellung keine 1-n-Butylbenzimidazol-2-yl-, 1,5-Dimethylbenzimidazol-2-yl- oder 1-Methyl-5-trifluormethyl-benzimidazol-2-yl-gruppe darstellen kann, oder wenn

(iv) R₁ ein Wasserstoffatom, R₃ eine n-Butylgruppe und R₄ eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe darstellen, R₂ in 6-Stellung keine 1-Methylbenzimidazol-2-yl-gruppe darstellen kann, oder wenn

(v) R₁ ein Wasserstoffatom, R₃ eine n-Butylgruppe und R₄ eine Carboxygruppe darstellen, R₂ in 6-Stellung keine Benzimidazol-2-yl-gruppe darstellen kann,

oder einen über ein Kohlenstoffatom gebundener Pyrrolidin-, Piperidin- oder Pyridinring, wobei an den Pyridinring über 2 benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylrest ankondensiert und eine zum N-Atom benachbarte Methylengruppe in einem Pyrrolidin- oder Piperidinring durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

R₃ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, in welcher eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sein kann, oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen und

R₄ eine Carboxy-, Cyano-, 1H-Tetrazolyl- oder 1-Triphenylmethyl-tetrazolylgruppe, eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkansulfonylamino carbonyl-, Arylsulfonylamino carbonyl- oder Trifluormethansulfonylamino carbonylgruppe, wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, ein vorstehend erwähnter Alkanoyl-, Alkyl- oder Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome sowie ein vorstehend erwähnter Cycloalkylteil jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten kann.

Für die bei der Definition der Reste R₁ bis R₃ eingangs erwähnten Bedeutungen kommt beispielsweise für

R₁ die Bedeutung des Wasserstoff-, Fluor-; Chlor- oder Bromatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, n-Butyl-, 1-Methyl-n-propyl-, 2-Methyl-n-propyl-, tert.Butyl-, Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, Fluormethyl-, Difluormethyl- oder Trifluormethylgruppe,

R₂ die der 3-(Imidazol-1-yl)-propoxy-, 4-(Imidazol-1-yl)-butoxy-, 5-(Imidazol-1-yl)-pentoxy-, 2-(Benzimidazol-1-yl)-ethoxy-, 3-(Benzimidazol-1-yl)-propoxy-, 4-(Benzimidazol-1-yl)-butoxy-, 5-(Benzimidazol-1-yl)-pentoxy-, 2-(Tetrahydrobenzimidazol-1-yl)-ethoxy-, 3-(Tetrahydrobenzimidazol-1-yl)-propoxy-, 4-(Tetrahydrobenzimidazol-1-yl)-butoxy-, 5-(Tetrahydrobenzimidazol-1-yl)-pentoxy-,

Methansulfonyloxy-, Ethansulfonyloxy-, n-Propansulfonyloxy-, Isopropansulfonyloxy-, n-Butansulfonyloxy-, Benzolsulfonyloxy-, 4-Fluorbenzolsulfonyloxy-, 4-Brombenzolsulfonyloxy-, 4-Methylbenzolsulfonyloxy-, 4-Methoxybenzolsulfonyloxy-, 3,4-Dichlorbenzolsulfonyloxy-, Phenylmethansulfonyloxy-, 2-Phenylethansulfonyloxy-, 3-Phenylpropansulfonyloxy-, Formylamino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Butanoylamino-, Isobutanoylamino-, Pentanoylamino-, 3-Methylbutanoylamino-, Hexanoylamino-, Methoxycarbonylamino-, Äthoxycarbonylamino-, n-Propoxycarbonylamino-, Isopropoxycarbonylamino-, Methansulfonylamino-, Ethansulfonylamino-, n-Propansulfonylamino-, Isopropansulfonylamino-, n-Butansulfonylamino-, n-Pentansulfonylamino-, n-Hexansulfonylamino-, Benzamido-, Benzolsulfonylamido-,

4-Fluorbenzolsulfonamido-, 4-Chlorbenzolsulfonamido-, 4-Brombenzolsulfonamido-, 4-Methylbenzolsulfonamido-, 4-Methoxybenzolsulfonamido-, Phenylmethansulfonylamido-, 2-Phenylethansulfonylamido-, 3-Phenylpropansulfonylamido-, Naphthalin-1-yl-sulfonamido-, Naphthalin-2-yl-sulfonamido-, Cyclopentylcarbonylamido-, Cyclohexylcarbonylamido-, Cycloheptylcarbonylamido-, Phenylacetyl amido-, 3-Phenylpropionylamido-, Cyclopentylacetyl amido-, 3-Cyclopentylpropionylamido-, Cyclohexylacetyl amido-, 3-Cyclohexylpropionylamido-, Cycloheptylacetyl amido-, 3-

Cycloheptylpropionylamido-, N-Methyl-formylamino-, N-Methyl-acetylarnino-, N-Methyl-propionylamino-,
 N-Methyl-butanoylamino-, N-Methyl-isobutanoylamino-, N-Methyl-pentanoylamino-, N-Methyl-3-methyl-
 butanoylamino-, N-Methyl-hexanoylamino-, N-Methyl-methoxycarbonylamino-, N-Methyl-
 äthoxycarbonylamino-, N-Methyl-n-propoxycarbonylamino-, N-Methyl-isopropoxycarbonylamino-, N-
 5 Methyl-methansulfonylamino-, N-Methyl-ethansulfonylamino-, N-Methyl-n-propansulfonylamino-, N-
 Methyl-isopropansulfonylamino-, N-Methyl-n-butansulfonylamino-, N-Methyl-n-pentansulfonylamino-, N-
 Methyl-n-hexansulfonylamino-, N-Methyl-benzamido-, N-Methyl-benzolsulfonylamido-, N-Methyl-4-
 fluorbenzolsulfonamido-, N-Methyl-4-chlorbenzolsulfonamido-, N-Methyl-4-brombenzolsulfonamido-, N-
 10 Methyl-4-methylbenzolsulfonamido-, N-Methyl-4-methoxybenzolsulfonamido-, M-Methyl-
 phenylmethansulfonylamido-, N-Methyl-2-phenylethansulfonylamido-, N-Methyl-3-
 phenylpropansulfonylamido-, N-Methyl-naphthalen-1-yl-sulfonylamido-, N-Methyl-naphthalen-2-yl-
 sulfonylamido-, N-Methyl-cyclopentylcarbonylamido-, N-Methyl-cyclohexylcarbonylamido-, N-Methyl-
 cycloheptylcarbonylamido-, N-Methyl-phenylacetylarnido-, N-Methyl-3-phenylpropionylamido-, N-Methyl-
 15 cyclopentylacetylarnido-, N-Methyl-3-cyclopentylpropionylamido-, N-Methyl-cyclohexylacetylarnido-, N-
 Methyl-3-cyclohexylpropionylamido-, N-Methylcycloheptylacetylarnido-, N-Methyl-3-
 cycloheptylpropionylamido-, N-Ethyl-formylamino-, N-Ethyl-acetylarnino-, N-Ethyl-propionylamino-, N-
 Ethyl-butanoylamino-, N-Ethyl-isobutanoylamino-, N-Ethyl-pentanoylamino-, N-Ethyl-3-methyl-
 20 butanoylamino-, N-Ethyl-hexanoylamino-, N-Ethyl-methoxycarbonylamino-, N-Ethyl-äthoxycarbonylamino-
 , N-Ethyl-n-propoxycarbonylamino-, N-Ethyl-isopropoxycarbonylamino-, N-Ethyl-methansulfonylamino-,
 N-Ethyl-ethansulfonylamido-, N-Ethyl-n-propansulfonylamino-, N-Ethyl-isopropansulfonylamino-, N-Ethyl-
 n-butansulfonylamino-, N-Ethyl-n-pentansulfonylamino-, N-Ethyl-n-hexansulfonylamino-, N-Ethyl-
 benzamido-, N-Ethyl-benzolsulfonylamido-, N-Ethyl-4-fluorbenzolsulfonamido-, N-Ethyl-4-
 25 chlorbenzolsulfonamido-, N-Ethyl-4-brombenzolsulfonamido-, N-Ethyl-4-methoxybenzolsulfonamido-, N-
 Ethyl-4-methylbenzolsulfonamido-, N-Ethyl-phenylmethansulfonylamido-, N-Ethyl-
 phenylethansulfonylamido-, N-Ethyl-3-phenylpropansulfonylamido-, N-Ethyl-naphthalen-1-yl-sulfonylamido-,
 N-Ethyl-naphthalen-2-yl-sulfonylamido-, N-Ethyl-cyclopentylcarbonylamido-, N-Ethyl-
 cyclohexylcarbonylamido-, N-Ethyl-cycloheptylcarbonylamido-, N-Ethyl-phenylacetylarnido-, N-Ethyl-3-
 30 phenylpropionylamido-, N-Ethyl-cyclopentylacetylarnido-, N-Ethyl-3-cyclopentylpropionylamido-, N-Ethyl-
 cyclohexylacetylarnido-, N-Ethyl-3-cyclohexylpropionylamido-, N-Ethyl-cycloheptylacetylarnido-, N-Ethyl-
 3-cycloheptylpropionylamido-, N-n-Propyl-formylamino-, N-n-Propyl-acetylarnino-, N-n-Propyl-
 propionylamino-, N-n-Propyl-butanoylamino-, N-n-Propyl-isobutanoylamino-, N-n-Propyl-pentanoylamino-,
 N-n-Propyl-(3-methylbutanoyl)arnino-, N-n-Propyl-hexanoylamino-, N-Isopropyl-formylamino-, N-
 35 Isopropyl-acetylarnino-, N-Isopropyl-propionylamino-, N-Isopropyl-butanoyleamino-, N-Isopropyl-
 isobutanoylamino-, N-Isopropyl-pentanoylamino-, N-Isopropyl-(3-methylbutanoyl)arnino-, N-Isopropyl-
 hexanoylamino-, N-n-Butyl-formylamino-, N-n-Butyl-acetylarnino-, N-n-Butyl-propionylamino-, N-n-Butyl-
 butanoylamino-, N-n-Butyl-isobutanoylamino-, N-n-Butyl-pentanoylamino-, N-n-Butyl-(3-methyl-butanoyle)-
 40 amino-, N-n-Butyl-hexanoylamino-, N-Isobutyl-formylamino-, N-Isobutyl-acetylarnino-, N-Isobutyl-
 propionylamino-, N-Isobutyl-butanoyleamino-, N-Isobutyl-isobutanoylamino-, N-Isobutyl-pentanoylamino-,
 N-n-Pentyl-formylamino-, N-n-Pentyl-acetylarnino-, N-n-Pentyl-propionylamino-, N-n-Pentyl-
 butanoylamino-, N-n-Pentyl-isobutanoylamino-, N-n-Pentyl-pentanoylamino-, N-(1-Methyl-butyl)-
 formylamino-, N-(1-Methyl-butyl)-acetylarnino-, N-(1-Methyl-butyl)-propionylamino-, N-(1-Methyl-butyl)-
 butanoylamino-, N-(1-Methyl-butyl)-isobutanoylamino-, N-(1-Methyl-butyl)-pentanoylamino-, N-(2-Methyl-
 45 butyl)-formylamino-, N-(2-Methyl-butyl)-acetylarnino-, N-(2-Methyl-butyl)-propionylamino-, N-(2-Methyl-butyl)-
 butanoylamino-, N-(3-Methyl-butyl)-acetylarnino-, N-(3-Methyl-butyl)-propionylamino-, N-(3-
 Methyl-butyl)-butanoyleamino-, N-(3-Methyl-butyl)-isobutanoylamino-, N-(3-Methyl-butyl)-pentanoylamino-, N-
 n-Hexyl-formylamino-, N-n-Hexyl-acetylarnino-, N-n-Hexyl-propionylamino-, N-n-Hexyl-butanoyleamino-,
 N-n-Hexyl-isobutanoylamino-, N-n-Hexyl-pentanoylamino-, N-n-Propyl-cyclohexylcarbonylamino-, N-n-
 50 Propylcyclohexylacetylarnido-, N-n-Propyl-3-(cyclohexyl)propionylamino-, N-Isopropyl-
 cyclohexylcarbonylamino-, N-Isopropylcyclohexylacetylarnido-, N-Isopropyl-3-(cyclohexyl)-
 propionylamino-, N-n-Butyl-cyclohexylcarbonylamino-, N-n-Butyl-cyclohexylacetylarnido-, N-n-Butyl-3-(
 cyclohexyl)propionylamino-, N-Isobutyl-cyclohexylcarbonylamino-, N-Isobutyl-cyclohexylacetylarnido-, N-
 Isobutyl-3-(cyclohexyl)propionylamino-, N-n-Pentyl-cyclohexylcarbonylamino-, N-n-Pentyl-
 cyclohexylacetylarnido-, N-n-Pentyl-3-(cyclohexyl)propionylamino-, N-n-Hexyl-cyclohexylcarbonylamino-,
 55 N-n-Hexyl-cyclohexylacetylarnido-, N-n-Hexyl-3-(cyclohexyl)propionylamino-, Phthalimino-, 5-Methoxy-
 phthalimino-, 5,6-Dimethoxy-phthalimino-, 6-Methoxy-phthalimino-, Homophthalimino-, 4,4-Dimethyl-
 homophthalimino-, 7-Methoxy-homophthalimino-, 6,7-Dimethoxy-homophthalimino-, 7-Methoxy-4,4-
 dimethyl-homophthalimino-, 6,7-Dimethoxy-4,4-dimethyl-homophthalimino-, 1,2,3,6-

Tetrahydropthalimino-, Hexahydropthalimino-, cis-Hexahydropthalimino-, trans-Hexahydropthalimino-,
 1-Oxo-isoindolin-2-yl-, 3,4-Dimethyl-phthalimino-, 4,5-Dimethyl-1,2,3,6-tetrahydropthalimino-, 4,5-Dimethyl-hexahydropthalimino-, 4,5-Dimethyl-1-oxo-isoindolin-2-yl-, 3,4-Dimethoxy-phthalimino-, 4,5-Dimethoxy-1,2,3,6-tetrahydropthalimino-, 4,5-Dimethoxy-hexahydropthalimino-, 4,5-Dimethoxy-1-oxo-isoindolin-2-yl-, 2-Carboxyphenylmethylamino-, 2-Carboxyphenylmethylecarbonylamino-, Pyrrolidino-, 2-Methylpyrrolidino-, 3-Ethylpyrrolidino-, 3-Isopropylpyrrolidino-, Piperidino-, 3-Methylpiperidino-, 4-Methylpiperidino-, 4-Ethylpiperidino-, 4-Isopropylpiperidino-, Hexamethyleneimino-, 3-Methylhexamethyleneimino-, 4-Methylhexamethyleneimino-, 3-Ethylhexamethyleneimino-, 4-Isopropylhexamethyleneimino-, 3,3-Dimethyl-pyrrolidino-, 3,4-Dimethyl-pyrrolidino-, 3,3-Dimethylpiperidino-, 3,4-Dimethyl-piperidino-, 4,4-Dimethyl-piperidino-, 3,3-Dimethyl-hexamethyleneimino-, 3,4-Dimethyl-hexamethyleneimino-, 4,4-Dimethyl-hexamethyleneimino-, 3,5-Dimethyl-hexamethyleneimino-, 3,3-Tetramethylene-pyrrolidino-, 3,3-Pentamethylene-pyrrolidino-, 3,3-Tetramethylene-piperidino-, 3,3-Pentamethylene-piperidino-, 4,4-Tetramethylene-piperidino-, 4,4-Tetramethylene-hexamethyleneimino-, 3,3-Pentamethylene-hexamethyleneimino-, 4,4-Pentamethylene-hexamethyleneimino-, 2-Oxo-pyrrolidino-, 2-Oxo-piperidino-, 2-Oxo-hexamethyleneimino-, Propanosultam-1-yl-, Butansultam-1-yl-, Pentansultam-1-yl-, Endo-bicyclo[2.2.2]-oct-5-en-2,3-dicarbonsäureimino-, Methyl-5-norbornen-2,3-dicarbonsäureimino-, 3,6-Endoxo-1,2,3,6-tetrahydropthalimino-, 5-Norbornen-endo-2,3-dicarbonsäureimino-, Glutarimino-, 3,3-Tetramethylene-glutarimino-, 3,3-Pentamethylene-glutarimino-, 2,2-Dimethyl-glutarimino-, 3-Methyl-glutarimino-, 3,3-Dimethyl-glutarimino-, 3,3-Pentamethylene-glutaramino-, 2,2-Dimethyl-glutaramino-, 3-Methyl-glutaramino-, 3,3-Cyclopentanddicarbonylimino-, 2,4-Dimethyl-glutarimino-, 2,4-Di-n-propyl-glutarimino-, 3,3-Tetramethylene-glutaramino-, 3,3-Pentamethylene-glutaramino-, 2,2-Dimethyl-glutaramino-, 3-Methyl-glutaramino-, 3,3-Dimethyl-glutaramino-, 3-Ethyl-glutaramino-, 3-Ethyl-3-methyl-glutaramino-, 1,3-Dimethyl-glutarimino-, 3-Ethyl-glutarimino-, 3-Ethyl-3-methyl-glutarimino-, 1,3-Cyclopentanddicarbonylamino-, 2,4-Dimethyl-glutaramino-, 2,4-Di-n-propyl-glutaramino-, Maleinsäureamido-, Maleinsäureimido-, 2-Methyl-maleinsäureamido-, 3-Methyl-maleinsäureamido-, 2-Methyl-maleinsäureimido-, 2-Phenyl-maleinsäureamido-, 3-Phenyl-maleinsäureamido-, 2-Phenyl-maleinsäureimido-, 2,3-Dimethyl-maleinsäureamido-, 3-Methyl-2-phenyl-maleinsäureamido-, 2-Methyl-3-phenyl-maleinsäureamido-, 2-Methyl-3-phenyl-maleinsäureimido-, 2,3-Diphenyl-maleinsäureamido-, 2,3-Diphenyl-maleinsäureamido-, Pyrrolidin-2-yl-, Pyrrolidin-2-on-5-yl-, Piperidin-2-yl-, Piperidin-2-on-1-yl-, Piperidin-2-on-6-yl-, Chinolin-2-yl-, Isochinolin-1-yl-, Isochinolin-3-yl-, Pyridin-2-yl-, 4-Methylimidazol-2-yl-, 1-Methylimidazol-4-yl-, 1-Methylimidazol-5-yl-, 1-n-Hexylimidazol-4-yl-, 1-n-Hexylimidazol-5-yl-, 1-Benzylimidazol-4-yl-, 1-Benzylimidazol-5-yl-, 1,2-Dimethylimidazol-4-yl-, 1,2-Dimethylimidazol-5-yl-, 1-n-Pentyl-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-n-Pentyl-2-methyl-imidazol-5-yl-, 1-n-Butyl-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-n-Butyl-2-methyl-imidazol-5-yl-, 1-n-Butyl-2-methylimidazol-5-yl-, 1-Benzimidazol-2-yl-, 1-Methylbenzimidazol-2-yl-, 1-Ethylbenzimidazol-2-yl-, 1-n-Propylbenzimidazol-2-yl-, 1-Isopropylbenzimidazol-2-yl-, 1-n-Butylbenzimidazol-2-yl-, 1-Isobutylbenzimidazol-2-yl-, 1-n-Pentylbenzimidazol-2-yl-, 1-n-Hexylbenzimidazol-2-yl-, 1-Cyclopropylbenzimidazol-2-yl-, 1-Cyclobutylbenzimidazol-2-yl-, 1-Cyclopentylbenzimidazol-2-yl-, 1-Cyclohexylbenzimidazol-2-yl-, 5-Nitrobenzimidazol-2-yl-, 5-Amino-benzimidazol-2-yl-, 5-Acetamido-benzimidazol-2-yl-, 5-Methyl-benzimidazol-2-yl-, 5-Methoxy-benzimidazol-2-yl-, 5-Ethoxy-benzimidazol-2-yl-, 1-Methyl-5-methoxy-benzimidazol-2-yl-, 1,5-Dimethyl-benzimidazol-2-yl-, 1,6-Dimethyl-benzimidazol-2-yl-, 1,4-Dimethyl-benzimidazol-2-yl-, 5,6-Dimethyl-benzimidazol-2-yl-, 1,5,6-Trimethyl-benzimidazol-2-yl-, 5-Chlor-benzimidazol-2-yl-, 5-Chlor-1-methyl-benzimidazol-2-yl-, 6-Chlor-1-methyl-benzimidazol-2-yl-, 5,6-Dichlor-1-methyl-benzimidazol-2-yl-, 5-Dimethylamino-benzimidazol-2-yl-, 5-Dimethylamino-1-ethyl-benzimidazol-2-yl-, 5,6-Dimethoxy-1-methyl-benzimidazol-2-yl-, 5,6-Dimethoxy-1-ethyl-benzimidazol-2-yl-, 5-Fluor-1-methyl-benzimidazol-2-yl-, 6-Fluor-1-methyl-benzimidazol-2-yl-, 5-Trifluormethyl-benzimidazol-2-yl-, 5-Trifluormethyl-1-methyl-benzimidazol-2-yl-, 4-Cyano-1-methyl-benzimidazol-2-yl-, 5-Carboxy-1-methyl-benzimidazol-2-yl-, 5-Aminocarbonyl-benzimidazol-2-yl-, 5-Aminocarbonyl-1-methyl-benzimidazol-2-yl-, 5-Dimethylaminosulfonyl-1-methyl-benzimidazol-2-yl-, 5-Methoxycarbonyl-1-methyl-benzimidazol-2-yl-, 5-Methylaminocarbonyl-1-methyl-benzimidazol-2-yl-, 5-Dimethylaminocarbonyl-1-methyl-benzimidazol-2-yl-, 4,6-Difluor-1-methyl-benzimidazol-2-yl-, 5-Acetyl-1-methyl-benzimidazol-2-yl-, 5,6-Dihydroxy-1-methyl-benzimidazol-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5-Methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 6-Methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 7-Methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 8-Methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5,7-Dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 6-Aminocarbonyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 6-Chlor-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 6-Brom-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, 5,7-Dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, 1-Methyl-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, 1-n-Hexyl-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, 1-Cyclopropyl-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, 1-Cyclohexyl-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, 4-Methyl-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, 6-Methyl-

imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, 1,4-Dimethyl-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, 1,6-Dimethyl-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, 1-Methyl-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, 1-n-Hexyl-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, 1-Cyclopropyl-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, 1-Cyclohexyl-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-, 3-Methyl-imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-, 2-Phenyl-imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-, 3-Phenyl-imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-, 2,3-Dimethyl-imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-, 2,3-Trimethylen-imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-, 2,3-Tetramethylen-imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-, Imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl-, Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Purin-8-yl-, Imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl-, Imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl-, Imidazolidin-2,4-dion-3-yl-, 5-Methyl-imidazolidin-2,4-dion-3-yl-, 5-Ethyl-imidazolidin-2,4-dion-3-yl-, 5-n-Propyl-imidazolidin-2,4-dion-3-yl-, 5-Benzyl-imidazolidin-2,4-dion-3-yl-, 5-(2-Phenylethyl)-imidazolidin-2,4-dion-3-yl-, 5-(3-Phenylpropyl)-imidazolidin-2,4-dion-3-yl-, 5,5-Tetramethylen-imidazolidin-2,4-dion-3-yl-, 5,5-Pentamethylen-imidazolidin-2,4-dion-3-yl-, 5,5-Hexamethylen-imidazolidin-2,4-dion-3-yl-, 1-Methyl-imidazolidin-2,4-dion-3-yl-, 1-Benzyl-imidazolidin-2,4-dion-3-yl-, 4,5-Dihydro-2H-pyridazin-3-on-6-yl-, 2-Methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on-6-yl-, 2-Ethyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on-6-yl-, 2-n-Propyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on-6-yl-, 2-Isopropyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on-6-yl-, 2-Benzyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on-6-yl-, 2-(2-Phenylethyl)-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on-6-yl-, 2-(3-Phenylpropyl)-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on-6-yl-, 4-Methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on-6-yl-, 5-Methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on-6-yl-, 4,4-Dimethyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on-6-yl-, 5,5-Dimethyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on-6-yl-, 4,5-Dimethyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on-6-yl-, 2,4-Dimethyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on-6-yl-, 2,5-Dimethyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on-6-yl-, 2,4,5-Trimethyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on-6-yl-, 2,4,4-Trimethyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on-6-yl-, 2,5,5-Trimethyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on-6-yl-, 2H-Pyridazin-3-on-6-yl-, 2-Methyl-pyridazin-3-on-6-yl-, 2-Ethyl-pyridazin-3-on-6-yl-, 2-n-Propyl-pyridazin-3-on-6-yl-, 2-Isopropyl-pyridazin-3-on-6-yl-, 2-Benzyl-pyridazin-3-on-6-yl-, 2-(2-Phenylethyl)-pyridazin-3-on-6-yl-, 2-(3-Phenylpropyl)-pyridazin-3-on-6-yl-, 4-Methyl-pyridazin-3-on-6-yl-, 5-Methyl-pyridazin-3-on-6-yl-, 4,5-Dimethyl-pyridazin-3-on-6-yl-, 2,4-Dimethyl-pyridazin-3-on-6-yl-, 2,5-Dimethyl-pyridazin-3-on-6-yl-, 2,4,5-Trimethyl-pyridazin-3-on-6-yl-, Aminocarbonylamo-, Methylaminocarbonylamo-, Dimethylaminocarbonylamo-, N-Methylaminocarbonyl-methylamino-, N-(Dimethylaminocarbonyl)-methylamino-, N-(Dimethylaminocarbonyl)-n-pentylamino-, N-Methylaminocarbonyl-ethylamino-, N-(Dimethylaminocarbonyl)-n-pentylamino-, N-Methylaminocarbonyl-n-hexylamino-, N-Methylaminocarbonyl-n-octylamino-, N-Methylaminocarbonyl-cyclohexylamino-, Ethylaminocarbonylamo-, N-Ethylaminocarbonyl-methylamino-, N-Ethylaminocarbonyl-ethylamino-, N-Ethylaminocarbonyl-n-hexylamino-, N-Ethylaminocarbonyl-n-heptylamino-, N-Ethylaminocarbonylcyclohexylamino-, Diethylaminocarbonylamo-, N-(Diethylaminocarbonyl)-methylamino-, N-(Diethylaminocarbonyl)-n-butylamino-, N-(Diethylaminocarbonyl)-n-hexylamino-, N-(Diethylaminocarbonyl)-n-octylamino-, Isopropylaminocarbonylamo-, N-Isopropylaminocarbonyl-methylamino-, n-Butylaminocarbonylamo-, N-(n-Butylaminocarbonyl)-methylamino-, N-(n-Butylaminocarbonyl)-ethylamino-, N-(n-Butylaminocarbonyl)-isopropylamino-, N-(n-Butylaminocarbonyl)-n-butylamino-, N-(n-Butylaminocarbonyl)-n-hexylamino-, N-(n-Butylaminocarbonyl)-cyclohexylamino-, N-(Di-(n-Butyl)-aminocarbonyl)-amino-, N-(Di-(n-Butyl)-aminocarbonyl)-methylamino-, N-(Di-(n-Butyl)-aminocarbonyl)-n-butylamino-, N-(Di-(n-Butyl)-aminocarbonyl)-n-hexylamino-, N-(Pentylaminocarbonyl)-methylamino-, N-(n-Pentylaminocarbonyl)-ethyl-amino-, N-(n-Hexylaminocarbonyl)-ethylamino-, n-Hexylaminocarbonylamo-, n-Heptylaminocarbonylamo-, n-Octylaminocarbonylamo-, N-(n-Hexylaminocarbonyl)-n-butylamino-, N-(n-Hexylaminocarbonyl)-n-hexylamino-, N-(n-Hexylaminocarbonyl)-cyclohexylamino-, Di-(n-Hexyl)-aminocarbonylamo-, N-(Di-(n-Hexyl)-aminocarbonyl)-methylamino-, N-((n-Hexyl)-methylaminocarbonyl)-amino-, Cyclohexylaminocarbonylamo-, N-Cyclohexylaminocarbonyl-methylamino-, Cyclohexylaminocarbonyl-ethylamino-, N-Cyclohexylaminocarbonyl-n-butylamino-, Cyclohexylaminocarbonylisobutylamino-, N-Cyclohexylaminocarbonyl-n-pentylamino-, Cyclohexylaminocarbonyl-n-hexylamino-, N-Cyclohexylaminocarbonyl-cyclohexylamino-, N-(Cyclohexylaminocarbonyl)-methylamino-, N-(Propyl-cyclohexylaminocarbonyl)-methylamino-, N-(n-Butyl-cyclohexylaminocarbonyl)-methylamino-, Allylaminocarbonylamo-, Benzylaminocarbonylamo-, N-Benzylaminocarbonyl-isobutylamino-, Phenylaminocarbonylamo-, Pyrrolidinocarbonylamo-, Pyrrolidinocarbonylmethylamino-, Piperidinocarbonylamo-, Hexamethyleniminocarbonylamo-, Morpholinocarbonylamo-, 3,4,5,6-Tetrahydro-2-pyrimidon-1-yl-, 3-Methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidon-1-yl-, 3-Ethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidon-1-yl-, 3-n-Propyl-3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidon-1-yl-, 3-Isopropyl-3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidon-1-yl-, 3-n-Butyl-3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidon-1-yl-, 3-Isobutyl-3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidon-1-yl-, 3-n-Pentyl-3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidon-1-yl-, 3-n-Hexyl-

3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidon-1-yl-, 3-Cyclopentyl-3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidon-1-yl-, 3-Cyclohexyl-
 3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidon-1-yl-, 3-Cycloheptyl-3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidon-1-yl-, 3-Benzyl-3,4,5,6-
 tetrahydro-2-pyrimidon-1-yl-, 3,4,5,6-Tetrahydro-2(1H)-pyrimidon-1-yl-, 3-Methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-
 pyrimidon-1-yl-, 3-Ethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidon-1-yl-, 3-n-propyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-
 pyrimidon-1-yl-, 3-Isopropyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidon-1-yl-, 3-Benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-
 pyrimidon-1-yl-, 3-(2-Phenylethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidon-1-yl- oder 3-(3-Phenylpropyl)-
 3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidon-1-yl-gruppe und
 für R₃ die des Wasserstoffatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, tert.Butyl-,
 n-Pentyl-, 1-Methyl-butyl-, 2-Methyl-butyl-, 3-Methyl-butyl-, Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-,
 Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isoproxy-, Methylmercapto-, Ethylmercapto-, n-Propylmercapto-,
 Isopropylmercapto- oder n-Butylmercaptogruppe in Betracht.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R₁ in 4-Stellung ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl-, Fluormethyl-, Difluormethyl- oder Trifluormethylgruppe und

R₂ eine Alkoxygruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, die in 3-, 4- oder 5-Position durch eine Imidazolylgruppe substituiert ist, eine Alkoxygruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3-, 4- oder 5-Position durch eine Benzimidazolyl- oder Tetrahydrobenzimidazolylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen substituierte Acylaminogruppe, in welcher der Acylrest eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkylsulfonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Benzolsulfonylgruppe darstellt, eine Phthalimino- oder Homophthaliminogruppe, wobei eine Carbonylgruppe in einer Phthaliminogruppe durch eine Methylengruppe ersetzt sowie eine Methylengruppe in einer Homophthaliminogruppe durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylengruppe substituierte 5-, 6- oder 7-gliedrige Alkylenimino- oder Alkenylenimino gruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

eine Glutarsäureiminogruppe, in der die n-Propylengruppe perfluoriert, durch ein oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylengruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Alkyl- oder Phenylgruppe mono- oder disubstituierte Maleinsäureimidogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Amidinogruppe,

eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe substituierte Benzimidazol-2-yl-gruppe, wobei der Phenylkern in einer vorstehend erwähnten Benzimidazol-2-ylgruppe zusätzlich durch ein Fluoratom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann, eine Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-, Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl, Imidazo-[4,5-c]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl-, Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Purin-8-yl-, Imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl- oder Imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl-gruppe, einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen Pyrrolidin-, Piperidin- oder Pyridinring, wobei an den Pyridinring über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylrest ankondensiert und eine zum N-Atom benachbarte Methylengruppe in einem Pyrrolidin- oder Piperidinring durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Benzylgruppe substituierte Über ein Kohlenstoffatom gebundene Imidazolylgruppe, welche zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenylalkyl-, Tetramethylen-, Pentamethylen- oder Hexamethylenegruppe substituierte Imidazolidindiongruppe,

eine Pyridazin-3-on- oder Dihydro-pyridazin-3-on-gruppe, die in 2-Stellung durch eine Methyl- oder Benzylgruppe substituiert sein kann,

eine R₇-NR₆-CO-NR₅-Gruppe, in der

R₅ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cyclohexyl- oder Benzylgruppe,

R₆ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Allyl-, Cyclohexyl-, Benzyl- oder Phenylgruppe,

R₇ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder

R₆ und R₇ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine geradkettige Alkylenimino-

gruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Morphinogruppe oder R₅ und R₆ zusammen eine Alkylengruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen darstellen, oder R₁ ein Wasserstoffatom- oder in 5-, 6- oder 7-Stellung ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Trifluormethylgruppe und R₂ eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe substituierte Benzimidazol-2-yl-gruppe, wobei der Phenylkern in einer vorstehend erwähnten Benzimidazol-2-ylgruppe zusätzlich durch ein Fluoratom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann, eine Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-, Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl-, Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Purin-8-yl-, Imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl- oder Imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl-gruppe, einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen Pyrrolidin-, Piperidin- oder Pyridinring, wobei an den Pyridinring über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylrest ankondensiert und eine zum N-Atom benachbarte Methylengruppe in einem Pyrrolidin- oder Piperidinring durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, oder eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Benzylgruppe substituierte über ein Kohlenstoffatom gebundene Imidazolylgruppe, welche zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, wobei, wenn (v) R₁ ein Wasserstoffatom, R₃ eine n-Butylgruppe und R₄ eine Carboxygruppe darstellen, R₂ in 6-Stellung keine Benzimidazol-2-yl-gruppe darstellen kann, R₃ eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen und R₄ eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe bedeuten, deren 1-, 3-Isomerengemische sowie deren Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung deren physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, ein vorstehend erwähnter Alkanoyl-, Alkyl- oder Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome sowie ein vorstehend erwähnter Cycloalkylteil jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten kann.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen R₁ in 4-Stellung ein Chloratom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Trifluormethylgruppe und R₂ eine Alkoxygruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, die in 3-, 4- oder 5-Position durch eine Imidazolylgruppe substituiert ist, eine Alkoxygruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3-, 4- oder 5-Position durch eine Benzimidazolyl- oder Tetrahydrobenzimidazolylgruppe substituiert ist, eine Alkanoylamino gruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkanoylteil oder eine N-Benzolsulfonylmethylaminogruppe, eine Phthalimino- oder Homophthalimino gruppe, wobei eine Carbonylgruppe in einer Phthaliminogruppe durch eine Methylengruppe ersetzt sein kann, eine 5-, 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, eine Glutarsäureiminogruppe, in der die n-Propylengruppe durch ein oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylengruppe substituiert sein kann, eine gegebenenfalls durch eine Alkyl- oder Phenylgruppe mono- oder disubstituierte Maleinsäureimidogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe substituierte Benzimidazol-2-yl-gruppe, wobei der Phenylkern in einer vorstehend erwähnten Benzimidazol-2-ylgruppe zusätzlich durch ein Fluoratom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann, eine Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-, Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl-, Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Purin-8-yl-, Imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl- oder Imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl-gruppe, einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen Pyrrolidin-, Piperidin- oder Pyridinring, wobei an den Pyridinring über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylrest ankondensiert und eine zum N-Atom benachbarte Methylengruppe in einem Pyrrolidin- oder Piperidinring durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, eine in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Benzylgruppe substituierte Imidazol-4-yl-gruppe, welche zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

eine Pyridazin-3-on- oder Dihydro-pyridazin-3-on-gruppe, die in 2-Stellung durch eine Methyl- oder Benzylgruppe substituiert sein kann,
 eine R₇-NR₆-CO-NR₅-Gruppe, in der

5 R₅ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cyclohexyl- oder Benzylgruppe,

R₆ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Allyl-, Cyclohexyl-, Benzyl- oder Phenylgruppe,

R₇ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder

10 R₆ und R₇ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine geradkettige Alkylenimino-gruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Morphinogruppe oder

R₅ und R₆ zusammen eine Alkylengruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen darstellen, oder

R₁ ein Wasserstoffatom- oder in 5-, 6- oder 7-Stellung eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Trifluormethylgruppe und

15 R₂ eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe substituierte Benzimidazol-2-ylgruppe, wobei der Phenylkern in einer vorstehend erwähnten Benzimidazolgruppe zusätzlich durch ein Fluoratom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann, eine Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-, Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]-pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl-, Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Purin-8-yl-, Imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl- oder 20 Imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl-gruppe, einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen Pyrrolidin-, Piperidin- oder Pyridinring, wobei an den Pyridinring über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylrest ankondensiert und eine zum N-Atom benachbarte Methylengruppe in einem Pyrrolidin- oder Piperidinring durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, oder eine in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Benzylgruppe substituierte Imidazol-4-yl-gruppe, welche zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, wobei, wenn

(v) R₁ ein Wasserstoffatom, R₃ eine n-Butylgruppe und R₄ eine Carboxygruppe darstellen, R₂ in 6-Stellung keine Benzimidazol-2-yl-gruppe darstellen kann,

30 R₃ eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen und

R₄ eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe bedeuten,

inbesondere diejenigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

R₁ in 4-Stellung eine Methylgruppe oder ein Chloratom und

35 R₂ eine Alkoxygruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, die in 3-, 4- oder 5-Position durch eine Imidazolylgruppe substituiert ist, eine Alkoxygruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3-, 4- oder 5-Position durch eine Benzimidazolyl- oder Tetrahydrobenzimidazolylgruppe substituiert ist, eine Alkanoylamino-gruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkanoylteil oder eine N-Benzolsulfonyl-methylaminogruppe,

40 eine Phthalimino- oder Homophthalimino-gruppe, wobei eine Carbonylgruppe in einer Phthalimino-gruppe durch eine Methylengruppe ersetzt sein kann,

eine 5-, 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

45 eine gegebenenfalls durch eine Alkyl- oder Phenylgruppe mono- oder disubstituierte Maleinsäureimido-gruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Benzimidazol-2-yl-gruppe, wobei der Phenylkern in einer vorstehend erwähnten Benzimidazolgruppe zusätzlich durch ein Fluoratom substituiert sein kann, eine Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl- oder Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-gruppe,

50 eine in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Imidazol-4-yl-gruppe,

eine Pyridazin-3-on- oder Dihydro-pyridazin-3-on-gruppe, die in 2-Stellung durch eine Methyl- oder Benzylgruppe substituiert sein kann, oder

R₁ ein Wasserstoffatom oder in 5-, 6- oder 7-Stellung eine Methylgruppe und

55 R₂ eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Benzimidazol-2-yl-gruppe, die im Phenylkern zusätzlich durch ein Fluoratom substituiert sein kann, eine in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Imidazol-4-yl-gruppe oder eine Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-gruppe, wobei, wenn

(v) R₁ ein Wasserstoffatom, R₃ eine n-Butylgruppe und R₄ eine Carboxygruppe darstellen, R₂ in 6-Stellung keine Benzimidazol-2-yl-gruppe darstellen kann,

R₃ eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen und

5 R₄ eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe bedeuten,

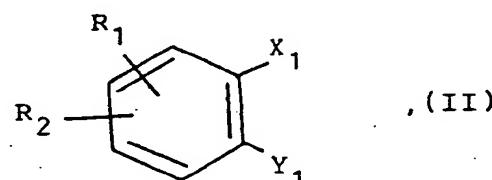
deren 1-, 3-Isomerengemische sowie deren Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung
deren physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen nach folgenden Verfahren:

a) Cyclisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel

10

15



20

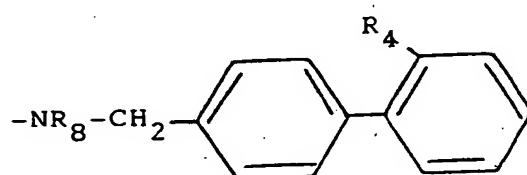
in der

R₁ und R₂ wie eingangs definiert sind,

einer der Reste X₁ oder Y₁ eine Gruppe der allgemeinen Formel

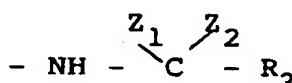
25

30



35

und der andere der Reste X₁ oder Y₁ eine Gruppe der allgemeinen Formel



darstellen, wobei

R₃ und R₄ wie eingangs definiert sind,

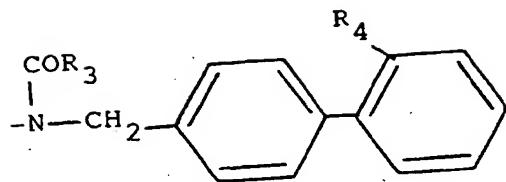
45 R₈ ein Wasserstoffatom oder eine R₃CO-Gruppe, wobei R₃ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

Z₂ und Z₂, die gleich oder verschieden sein können, gegebenenfalls substituierte Aminogruppen oder
gegebenenfalls durch niedere Alkylgruppen substituierte Hydroxy- oder Mercaptogruppen oder

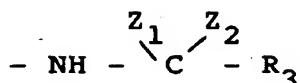
Z₁ und Z₂, zusammen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe
mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe, eine Alkylendioxy- oder Alkylendithiogruppe mit

50 jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei jedoch einer der Reste X₁ oder Y₁ eine Gruppe der
allgemeinen Formel

55



10 oder



darstellen muß.

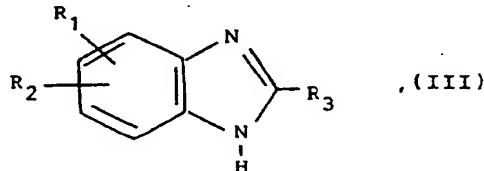
- Die Cyclisierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie
 20 Ethanol, Isopropanol, Eisessig, Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Xylool, Glycol, Glycolmonomethylether, Diethylenglycoldimethylether, Sulfolan, Dimethylformamid, Tetralin oder in einem Überschuß des zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel II verwendeten Acylierungsmittel, z.B. in dem entsprechenden Nitril, Anhydrid, Säurehalogenid, Ester oder Amid, beispielsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 250 °C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, gegebenenfalls in Gegenwart eines
 25 Kondensationsmittels wie Phosphoroxychlorid, Thionylchlorid, Sulfurylchlorid, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Salzsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure, Essigsäureanhydrid oder gegebenenfalls auch in Gegenwart einer Base wie Kaliummethylat oder Kaliumtert.butylat durchgeführt. Die Cyclisierung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel und/oder Kondensationsmittel durchgeführt werden.

- Besonders vorteilhaft wird die Umsetzung jedoch in der Weise durchgeführt, daß eine Verbindung der
 30 allgemeinen Formel II im Reaktionsgemisch durch Reduktion einer entsprechenden o-Nitro-aminoverbindung gegebenenfalls in Gegenwart einer Carbonsäure der allgemeinen Formel R₃COOH oder durch Acylierung einer entsprechenden o-Diaminoverbindung hergestellt wird. Bei Abbruch der Reduktion der Nitrogruppe auf der Hydroxylaminstufe erhält man bei der anschließenden Cyclisierung das N-Oxid einer Verbindung der allgemeinen Formel I. Das so erhaltene N-Oxid wird anschließend mittels Reduktion in eine
 35 entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt.

- Die anschließende Reduktion des erhaltenen N-Oxids der Formel I wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Äthanol, Methanol, Eisessig, Essigsäureäthylester oder Dimethylformamid mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure wie Essigsäure,
 40 Salzsäure oder Schwefelsäure, mit Salzen wie Eisen(II)sulfat, Zinn(II)chlorid oder Natriumdithionit, oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur durchgeführt.

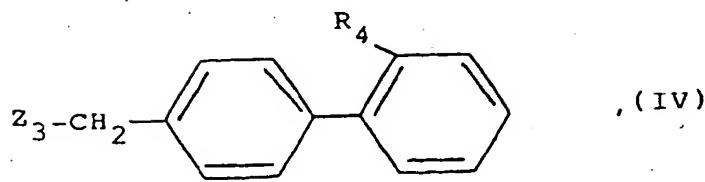
b) Umsetzung eines Benzimidazols der allgemeinen Formel

45



55 in der

R₁ bis R₃ wie eingangs definiert sind, mit einer Biphenylverbindung der allgemeinen Formel



in der

10 R₄ wie eingangs definiert ist und

Z₃ eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, oder eine substituierte Sulfonyloxygruppe, z.B. eine Methansulfonyloxy-, Phenylsulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, darstellt.

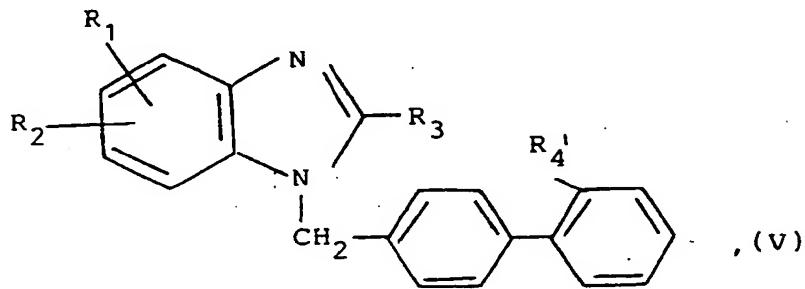
Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie

15 Methylenechlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Benzol gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, Kalium-tert.butylat, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel verwendet werden können, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 50 °C, durchgeführt.

20 Bei der Umsetzung erhält man vorzugsweise ein Gemisch der 1- und 3-Isomeren, welches gewünschtenfalls anschließend, vorzugsweise chromatographisch unter Verwendung eines Trägers wie Kieselgel oder Aluminiumoxid, in das entsprechende 1- und 3-Isomere aufgetrennt wird.

c) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine Carboxygruppe darstellt:
Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel

25



in der

R₁ bis R₃ wie eingangs definiert sind und

40 R₄' eine mittels Hydrolyse, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe darstellen.

Beispielsweise können funktionelle Derivate der Carboxygruppe wie deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thioester, Orthoester, Iminoäther, Amidine oder Anhydride, die Nitrilgruppe oder die

45 Tetrazolylgruppe mittels Hydrolyse in eine Carboxygruppe, Ester mit tertiären Alkoholen, z.B. der tert. Butylester, mittels Thermolyse in eine Carboxygruppe und Ester mit Aralkanolen, z.B. der Benzylester, mittels Hydrogenolyse in eine Carboxygruppe übergeführt werden.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Äthanol,

50 Wasser/Äthanol, Wasser/Isopropanol oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 °C und 120 °C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt. Bei der Hydrolyse in Gegenwart einer organischen Säuren wie Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure können gegebenenfalls vorhandene alkoholische Hydroxygruppen gleichzeitig in eine entsprechende Acyloxygruppe wie die Trifluoracetoxygruppe übergeführt werden.

55 Bedeutet R₄' in einer Verbindung der allgemeinen Formel V eine Cyano- oder Aminocarbonylgruppe, so können diese Gruppen auch mit einem Nitrit, z.B. Natriumnitrit, in Gegenwart einer Säure wie Schwefelsäure, wobei diese zweckmäßigerweise gleichzeitig als Lösungsmittel verwendet wird, bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C in die Carboxygruppe übergeführt werden.

Bedeutet R_{4'} in einer Verbindung der allgemeinen Formel V beispielsweise die tert. Butyloxycarbonylgruppe, so kann die tert. Butylgruppe auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Tolulsulfinsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z.B. bei Temperaturen zwischen 40 °C und 100 °C, abgespalten werden.

5 Bedeutet R_{4'} in einer Verbindung der allgemeinen Formel V beispielsweise die Benzyloxycarbonylgruppe, so kann die Benzylgruppe auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Äthan, Äthan/Wasser, Eisessig, 10 Essigsäureäthylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, z.B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar abgespalten werden. Bei der Hydrogenolyse können gleichzeitig andere Reste, z.B. eine Nitrogruppe zur Aminogruppe, eine Benzyloxycarbonylgruppe zur Hydroxygruppe, eine Vinylidengruppe zur entsprechenden Alkylidengruppe oder eine Zimtsäuregruppe zur entsprechenden Phenyl-propionsäuregruppe, mitreduziert oder durch Wasserstoffatome, z.B. ein Halogenatom durch ein Wasserstoffatom, ersetzt werden.

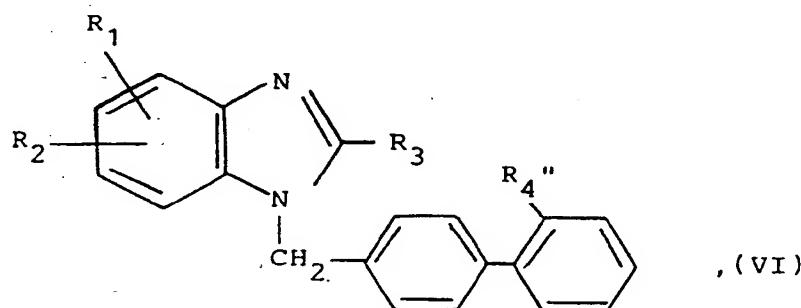
15 d) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine 1H-Tetrazolylgruppe darstellt:

Abspaltung eines Schutzrestes von einer Verbindung der allgemeinen Formel

20

25

30



in der

R₁, R₂ und R₃ wie eingangs definiert sind und

R_{4''} eine in 1- oder 3-Stellung durch einen Schutzrest geschützte 1H-Tetrazolylgruppe darstellt.

35 Als Schutzrest kommt beispielsweise die Triphenylmethyl-, Tributylzinn- oder Triphenylzinngruppe in Betracht.

Die Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart eines Halogenwasserstoffes, vorzugsweise in Gegenwart von Chlorwasserstoff, in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder alkoholischem Ammoniak in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methylchlorid, Methanol,

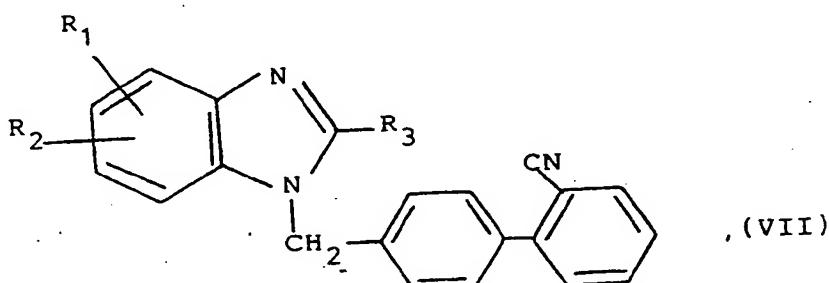
40 Methanol/Ammoniak, Ethanol oder Isopropanol bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, oder auch, falls die Umsetzung in Gegenwart von alkoholischem Ammoniak durchgeführt wird, bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen 100 und 150 °C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 120 und 140 °C.

45 e) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine 1H-Tetrazolylgruppe darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

50

55



in der

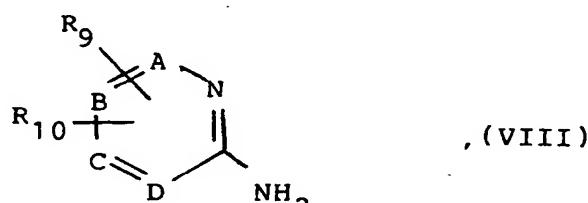
R₁ bis R₃ wie eingangs definiert sind, mit Stickstoffwasserstoffsäure oder deren Salzen.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 80 und 150 °C, vorzugsweise bei 125 °C, durchgeführt. Hierbei wird zweckmäßig

- 5 Bigerweise entweder die Stickstoffwasserstoffsäure während der Umsetzung aus einem Alkaliazid, z.B. aus Natriumazid, in Gegenwart einer schwachen Säure wie Ammoniumchlorid freigesetzt oder das im Reaktionsgemisch bei der Umsetzung mit einem Salz der Stickstoffwassersäure, vorzugsweise mit Aluminiumazid oder Tributylzinnazid, welche außerdem zweckmäßig im Reaktionsgemisch durch Umsetzung von Aluminiumchlorid oder Tributylzinnchlorid mit einem Alkaliazid wie Natriumazid hergestellt werden,
- 10 erhaltenen Tetrazolidsalz anschließend durch Ansäuern mit einer verdünnten Säure wie 2N Salzsäure oder 2N Schwefelsäure freigesetzt.

f) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₂ eine der eingangs erwähnten Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]-pyrazin-2-yl-, Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl- oder Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-gruppen darstellt:

15 Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



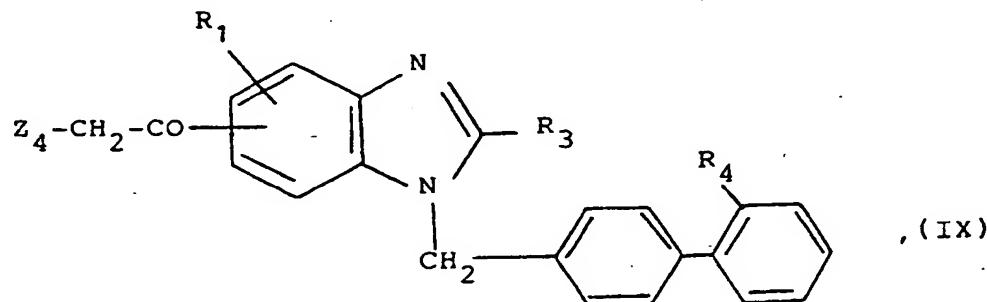
in der

einer der Reste A, B, C oder D eine Methingruppe oder ein Stickstoffatom und

die übrigen der Reste A, B, C oder D Methingruppen oder A und B jeweils eine Methingruppe und die -C=D-Gruppe ein Schwefelatom,

30 R₉ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Phenyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylamino-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Trifluormethyl-, Alkanoyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe und

35 R₁₀ ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, eine Methyl-, Methoxy- oder Hydroxygruppe, wobei, falls R₉ und R₁₀ benachbarte Methylgruppen darstellen, diese durch eine Methylen- oder Ethylengruppe miteinander verknüpft sein können, bedeuten, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



50 in der

R₁, R₃ und R₄ wie eingangs definiert sind und

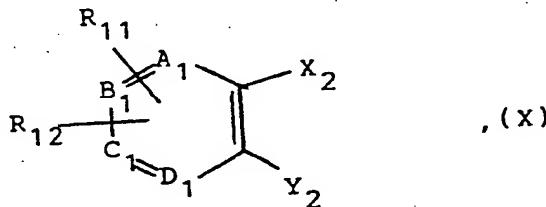
Z₄ eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, darstellt.

Die Umsetzung wird zweckmäßig in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie

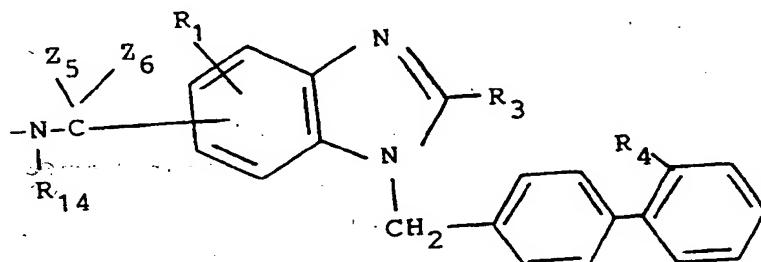
55 Ethanol, Isopropanol, Benzol, Glykol, Glykolmonomethylether, Dimethylformamid oder Dioxan beispielsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150 °C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 100 °C, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden.

g) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₂ eine der eingangs erwähnten

Benzimidazol-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl-,
Imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl-, Imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl- oder Purin-8-yl-gruppen darstellt:
Cyclisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



15 in der
null, einer oder zwei der Reste A₁, B₁, C₁ oder D₁ ein Stickstoffatom und
die verbleibenden Reste der Reste A₁, B₁, C₁ oder D₁ Methingruppen,
R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Phenyl-, Nitro-,
Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylamino-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-,
Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Trifluormethyl-, Alkanoyl-, Aminosulfonyl-,
20 Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe und
R₂ ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, eine Methyl-, Methoxy- oder Hydroxygruppe,
einer der Reste X₂ oder Y₂ eine R₁₃-NH-Gruppe und der andere der Reste X₂ oder Y₂ eine Gruppe der
allgemeinen Formel

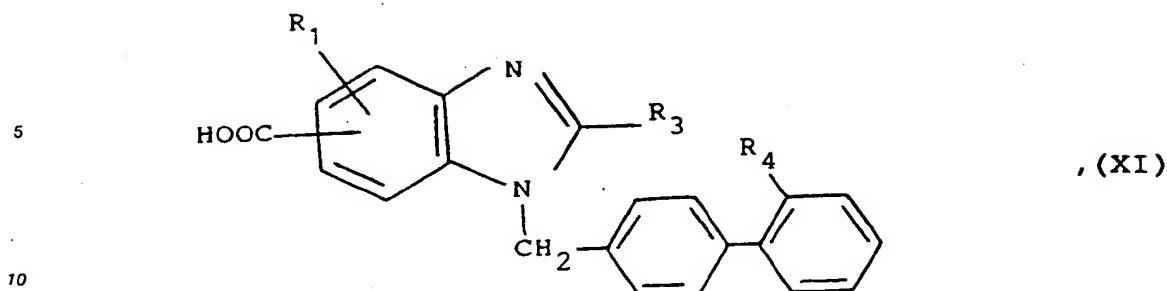


35 darstellen, wobei wobei R₁, R₃ und R₄ wie eingangs definiert sind, einer der Reste R₁₃ oder R₁₄ ein
Wasserstoffatom und der andere der Reste R₁₃ oder R₁₄ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1
bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe,

40 Z₅ und Z₆, die gleich oder verschieden sein können, gegebenenfalls substituierte Aminogruppen oder
gegebenenfalls durch niedere Alkylgruppen substituierte Hydroxy- oder Mercaptogruppen oder
Z₅ und Z₆, zusammen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe
mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe, eine Alkylendioxy- oder Alkylendithiogruppe mit
jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, und gegebenenfalls anschließende Hydrolyse.

45 Die Cyclisierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie
Ethanol, Isopropanol, Eisessig, Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Xylool, Glycol, Glycolmonomethylether, Diethyl-
englycoldimethylether, Sulfolan, Dimethylformamid, Tetralin oder in einem Überschuß des zur Herstellung
der Verbindung der allgemeinen Formel X verwendeten Acylierungsmittel, z.B. in dem entsprechenden
Nitril, Anhydrid, Säurehalogenid, Ester oder Amid, beispielsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 250 °C,
50 vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, gegebenenfalls in Gegenwart eines
Kondensationsmittels wie Phosphoroxychlorid, Thionylchlorid, Sulfurylchlorid, Schwefelsäure, p-Toluolsul-
fonsäure, Methansulfonsäure, Salzsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure, Essigsäureanhydrid oder ge-
gebenenfalls auch in Gegenwart einer Base wie Kaliumäthylat oder Kaliumtert.butylat durchgeführt. Die
Cyclisierung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel und/oder Kondensationsmittel durchgeführt werden.

55 Besonders vorteilhaft wird die Umsetzung jedoch in der Weise durchgeführt, daß eine Verbindung der
allgemeinen Formel X im Reaktionsgemisch durch Reduktion einer entsprechenden o-Nitro-aminoverbin-
dung gegebenenfalls in Gegenwart einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der

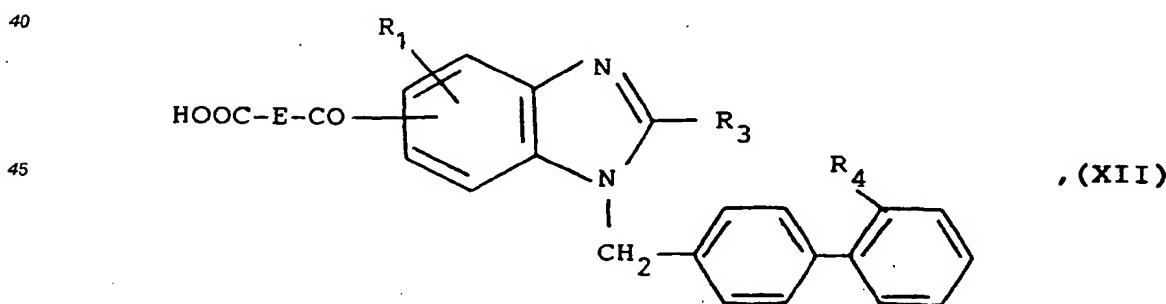
15 R_1 , R_3 und R_4 wie eingangs definiert sind, oder durch Acylierung einer entsprechenden o-Diaminoverbindung mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel XI hergestellt wird.

Bei Abbruch der Reduktion der Nitrogruppe auf der Hydroxylaminstufe erhält man bei der anschließenden Cyclisierung das N-Oxid einer Verbindung der allgemeinen Formel I. Das so erhaltene N-Oxid wird anschließend mittels Reduktion in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt.

Die anschließende Reduktion eines so erhaltenen N-Oxids wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel
20 wie Wasser, Wasser/Äthanol, Methanol, Eisessig, Essigsäureäthylester oder Dimethylformamid mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure wie Essigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure, mit Salzen wie Eisen(II)sulfat, Zinn(II)chlorid oder Natriumdithionit, oder mit Hydrazin in Gegenwart von
25 Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur durchgeführt.

Die anschließende Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Äthanol, Wasser/Äthanol, Wasser/Isopropanol oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 °C und
30 120 °C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt. Bei der Hydrolyse in Gegenwart einer organischen Säuren wie Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure können gegebenenfalls vorhandene alkoholische Hydroxygruppen gleichzeitig in eine entsprechende Acyloxygruppe wie die Trifluoracetoxygruppe übergeführt werden.

35 h) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_2 eine Dihydro-pyridazin-3-on oder Pyridazin-3-on-gruppe darstellt, die in 2-Stellung eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder im Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann:
Umsetzung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der

R_1 , R_3 und R_4 wie eingangs definiert sind und
55 E eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Ethylen- oder Ethenylengruppe darstellt, oder deren reaktionsfähige Säurederivate wie deren Ester, Amide oder Halogenide mit einem Hydrazin der allgemeinen Formel

$H_2N - NHR_{15}$ (XIII)

in der

R_{15} ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Isopropanol, Eisessig, Propionsäure und/oder in einem Überschuß des eingesetzten Hydrazins bzw. Hydrazin-hydrats bei Temperaturen zwischen 0 und 200°C, z.B. bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, und gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Schwefelsäure oder p-Toluolsulfonsäure als Kondensationsmittel durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyanylgruppe und als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl- oder Benzylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt vorzugsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Die Abspaltung eines Benzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Ein so erhaltenes Isomerengemisch einer Verbindung der allgemeinen Formel I kann gewünschtenfalls vorzugsweise chromatographisch unter Verwendung eines Trägers wie Kieselgel oder Aluminiumoxid getrennt werden.

Des Weiteren können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Säureadditionssalze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, falls diese eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Äthanolamin, Diäthanolamin und Triäthanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis XIII sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren.

So erhält man beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel II durch Alkylierung einer entsprechenden o-Amino-nitroverbindung und anschließende Reduktion der Nitrogruppe.

Eine als Ausgangsstoff verwendete Verbindung der allgemeinen Formeln III, V, VI, VII, IX, X oder XII erhält man durch Acylierung eines entsprechenden o-Phenyldiamins oder einer entsprechenden o-Amino-nitroverbindung, anschließender Reduktion der Nitrogruppe und anschließender Cyclisierung einer so erhaltenen o-Diaminophenylverbindung und gegebenenfalls anschließender Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes oder durch Cyclisierung eines entsprechend substituierten Benzimidazols mit einem entsprechenden Amin oder durch NH-Alkylierung eines entsprechenden 1H-Benzimidazols, wobei das so erhaltene Isomerengemisch anschließend mittels üblicher Methoden, z.B. mittels Chromatographie, aufgetrennt werden kann. Die vorstehend erwähnten Ausgangsverbindungen werden teilweise in der EP-A-0 392 317 beschrieben.

Beispielsweise erhält man 2-n-Butyl-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-3H-benzimidazol durch Umsetzung von p-Amino-acetophenon mit Buttersäurechlorid, anschließender Nitrierung, Bromierung, Ringschluß mit 2-Aminopyridin zu dem 6-n-Butanoylamido-3-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-nitrobenzol, welches anschließend nach Reduktion der Nitrogruppe mittels Cyclisierung in die gewünschte Verbindung übergeführt wird oder 2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol durch Nitrierung von 3-Methyl-4-n-butanoylamido-benzoësäuremethylester, anschließender Reduktion der Nitrogruppe und Cyclisierung zu 2-

n-Butyl-4-methyl-6-methoxycarbonyl-1H-benzimidazol, welches anschließend mit 2-Methylamino-anilin unter Cyclisierung in die gewünschte Verbindung übergeführt wird.

Ein Benzimidazol, in dem die Alkoxygruppe in 2-, 3-, 4- oder 5-Stellung durch einen Imidazolrest substituiert ist, erhält man beispielsweise durch Umsetzung eines entsprechenden 7-Hydroxy-benzimidazols, welches in der EP-A-0 392 317 beschrieben wird, durch Umsetzung mit einem entsprechenden α , ω -Dihalogenalkan und anschließende Umsetzung mit einem entsprechenden Imidazol.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Sie stellen Angiotensin-Antagonisten, insbesondere Angiotensin-II-Antagonisten, dar.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = 4'-[[2-n-Butyl-7-[3-(imidazol-1-yl)-propyloxy]-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

B = 4'-[[2-n-Butyl-7-[3-(benzimidazol-1-yl)-propyloxy]-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-trifluoracetat,

C = 4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-7-[4-(tetrahydrobenzimidazol-1-yl)-butyloxy]-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

D = 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

E = 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

F = 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-oxo-isoindolin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

G = 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

H = 4'-[[2-n-Butyl-6-(2,3-dimethylmaleinsäureimino)-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-semihydrat,

I = 4'-[[2-n-Butyl-6-(isopropylcarbonylamino)-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

J = 4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(morpholinocarbonylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

K = 4'-[[2-n-Butyl-6-(cyclohexylaminocarbonylamino)-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-semi-trifluoracetat,

L = 4'-[[2-n-Butyl-7-[3-(imidazol-1-yl)-propyloxy]-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

M = 4'-[(2-Cyclopropyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

N = 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-5-fluor-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

O = 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

P = 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

Q = 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

R = 4'-[(2-n-Propyl-4-chlor-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetraholt-5-yl)-biphenyl-hydrochlorid und

S = 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

50

Methodenbeschreibung Angiotensin II-Rezeptorbindung

Das Gewebe (Rattenlunge) wird in Tris-Puffer (50 mMol Tris, 150 mMol NaCl, 5 mMol EDTA, pH 7.40) homogenisiert und zweimal je 20 Min. bei 20.000 x g zentrifugiert. Das endgültige Pellet wird in Inkubations-

55

Puffer (50 mMol Tris, 5 mMol MgCl₂, 0,2 % BSA, pH 7,40) 1:75, bezogen auf das Feuchtgewicht des Gewebes, resuspendiert. Je 0,1 ml Homogenat wird für 60 Min. bei 37 °C mit 50 pM [125'I]-Angiotensin II (NEN, Dreieich, FRG) und steigenden Konzentrationen der Testsubstanz in einem Gesamtvolume von 0,25 ml inkubiert. Die Inkubation wird durch rasche Filtration durch Glasfiber-Filtermatten beendet. Die Filter

werden je 4 ml eiskaltem Puffer (25 mMol Tris, 2,5 mMol MgCl₂, 0,1 % BSA, pH 7,40) gewaschen. Die gebundene Radioaktivität wird in einem Gamma-Counter ermittelt. Aus der Dosis-Wirkungskurve wird der entsprechende IC₅₀-Wert ermittelt.

Die Substanzen A bis S zeigen in dem beschriebenen Test folgende IC₅₀-Werte:

5

10

15

20

25

Substanz	IC ₅₀ [nM]
A	510,0
B	52,0
C	130,0
D	3,7
E	14,0
F	5,0
G	1,2
H	20,0
I	6,6
J	3,5
K	17,0
L	240,0
M	12,0
N	26,0
O	3,4
P	1,2
Q	1,7
R	20,0
S	7,8

Zusätzlich wurden die Verbindungen D, E, F, G, H, M und O an wachen, renal hypertensiven Ratten auf ihre Wirkung nach oraler Gabe nach literaturbekannten Methoden getestet. Bei einer Dosis von 10 mg/kg zeigten diese Verbindungen eine blutdrucksenkende Wirkung.

Desweiteren konnten bei der Applikation der vorstehenden Verbindungen bis zu einer Dosis von 30 mg/kg i.v. keine toxischen Nebenwirkungen, z.B. keine negativ inotrope Wirkung und keine Herzrhythmusstörungen, beobachtet werden. Die Verbindungen sind demnach gut verträglich.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung der Hypertonie und Herzinsuffizienz, ferner zur Behandlung ischämischer peripherer Durchblutungsstörungen, der myokardialen Ischämie (Angina), zur Prävention der Herzinsuffizienzprogression nach Myokard-Infarkt, zur Behandlung der diabetischen Nephropathie, des Glaukoms, von gastrointestinalen Erkrankungen und Blasenerkrankungen.

Weiterhin eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung pulmonaler Erkrankungen, z.B. von Lungenödemen und der chronischen Bronchitis, zur Prävention von arterieller Re-Stenosis nach Angioplastie, von Verdickungen der Gefäßwand nach Gefäßoperationen, der Arteriosklerose, und der diabetischen Angiopathie. Auf Grund der Beeinflussung der Acetylcholin- und Dopamin-Freisetzung durch Angiotensin im Gehirn eignen sich die neuen Angiotensin-Antagonisten auch zur Behebung zentralnervöser Störungen, z.B. von Depressionen, der Alzheimer'schen Krankheit, des Parkinson-Syndroms, der Bulimie, sowie von Störungen kognitiver Funktionen.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung am Erwachsenen erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerverweise bei intravenöser Gabe 20 bis 100 mg, vorzugsweise 30 bis 70 mg, und bei oraler Gabe 50 bis 200 mg, vorzugsweise 75 bis 150 mg, jeweils 1 bis 3 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie z.B. Blutdrucksenker, Diuretika und/oder Kalzium-Antagonisten, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensions oder Zäpfchen einarbeiten.

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen somit als weitere Wirksubstanzen beispielsweise Bendroflumethiazid, Chlorthiazid, Hydrochlorthiazid, Spironolacton, Benzthiazid, Cyclothiazid, Ethacrinsäure,

Furosemid, Metoprolol, Prazosin, Atenolol, Propranolol, (Di)hydralazin-hydrochlorid, Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, Nisoldipin und Nitrendipin in Betracht. Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerverweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung, also beispielsweise 15 bis 200 mg Hydrochlorthiazid, 125 bis 2000 mg Chlorthiazid, 15 bis 200 mg Ethacrinsäure, 5 bis 80 mg Furosemid, 20 bis 480 mg Propranolol, 5 bis 60 mg Felodipin, 5 bis 60 mg Nifedipin oder 5 bis 60 mg Nitrendipin.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 1

10 4'-[[2-n-Butyl-7-[5-(imidazol-1-yl)-pentyloxy]-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäurehydrat

0,7 g (1,15 mMol) 4'-[[2-n-Butyl-7-[5-(imidazol-1-yl)-pentyloxy]-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-
15 biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester werden in 35 ml Methylenechlorid gelöst, 5 ml Trifluoressigsäure zugefügt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man verdünnt mit Methylenechlorid und schüttelt mit Wasser und mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung aus. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule (Korngröße: 0,063-0,02 mm, Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90:10:0,1) gereinigt und aus Aceton kristallisiert.

Ausbeute: 0,19 g (29,9 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 185-187 °C
 $C_{34}H_{38}N_4O_3 \times H_2O$ (550,70)

25

Ber.:	C 71,81	H 7,09	N 9,85
Gef.:	72,03	7,19	9,71

Massenspektrum: m/e = M^+ 550

30 Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

35 4'-[[2-Ethyl-4-methyl-6-(4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(phenylaminocarbonylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[[2-Ethyl-4-methyl-6-(cyclohexylaminocarbonylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

40 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(cyclohexylaminocarbonylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(cyclohexylaminocarbonylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(methylaminocarbonylmethylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

45 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(n-pentylaminocarbonylmethylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(n-pentylaminocarbonylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(n-butylaminocarbonylmethylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

50 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(benzylaminocarbonylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(allylaminocarbonylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(cyclohexylaminocarbonylmethylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

55 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(dimethylaminocarbonylmethylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(dimethylaminocarbonylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(cyclohexylaminocarbonyl-n-butylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-

carbonsäure
 4'--[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(methylaminocarbonyl-cyclohexylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure
 4'--[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(methylaminocarbonyl-benzylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure
 5 carbonsäure
 4'--[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(n-hexylaminocarbonyl-cyclohexylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure
 4'--[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(cyclohexylaminocarbonyl-ethylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure
 10 4'--[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(dimethylaminocarbonyl-n-pentylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure
 4'--[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(morpholinocarbonylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure
 4'--[[2-n-Propyl-4-méthyl-6-(pyrrolidinocarbonylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure
 15 4'--[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(pyrrolidinocarbonyl-methylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure
 4'--[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(piperidinocarbonylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure
 4'--[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

20 Beispiel 2

4'--[[2-n-Butyl-7-[3-(imidazol-1-yl)-propyloxy]-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'--[[2-n-Butyl-7-[3-(imidazol-1-yl)-propyloxy]-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.
 25 Ausbeute: 69,4 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 208-210 °C
 $C_{32}H_{34}N_4O_3$ (522,64)

30

Ber.:	C 73,54	H 6,56	N 10,72
Gef.:	73,45	6,62	10,60

R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

35

Beispiel 3

4'--[[2-n-Butyl-7-[3-(benzimidazol-1-yl)-propyloxy]-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-trifluoracetat

40

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'--[[2-n-Butyl-7-[3-(benzimidazol-1-yl)-propyloxy]-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.
 Ausbeute: 87,8 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 221-223 °C

45

$C_{36}H_{36}N_4O_3 \times CF_3COOH$ (686,72)

Ber.:	C 66,46	H 5,43	N 8,15
Gef.:	66,58	5,62	8,31

50

R_f-Wert: 0,45 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

Beispiel 4

55 4'--[[2-n-Butyl-7-[4-(imidazol-1-yl)-butyloxy]-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'--[[2-n-Butyl-7-[4-(imidazol-1-yl)-butyloxy]-4-methyl-benzimidazol-1-

yI]-methyl]-bi phenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 68,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 126-128 °C

C₃₃H₃₆N₄O₃ x H₂O (554,68)

5

Ber.:	C 71,46	H 6,91	N 10,10
Gef.:	71,63	7,02	9,98

10 Massenspektrum: m/e = 536

Beispiel 5

4'-[[2-n-Butyl-7-[2-(benzimidazol-1-yl)-ethoxy]-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

15

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-[[2-n-Butyl-7-[2-(benzimidazol-1-yl)-ethoxy]-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 78,1 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 167-169 °C

20 C₃₅H₃₄N₄O₃ (558,68)

Ber.:	C 75,25	H 6,13	N 10,03
Gef.:	75,03	6,17	9,95

25

Beispiel 6

4'-[[2-n-Butyl-7-[5-(benzimidazol-1-yl)-pentyloxy]-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

30

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-[[2-n-Butyl-7-[5-(benzimidazol-1-yl)-pentyloxy]-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

35 Beispiel 7

4'-[[2-n-Butyl-7-[4-(benzimidazol-1-yl)-butyloxy]-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-[[2-n-Butyl-7-[4-(benzimidazol-1-yl)-butyloxy]-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Beispiel 8

4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-7-[4-(tetrahydrobenzimidazol-1-yl)-butyloxy]-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

45

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-7-[4-(tetrahydrobenzimidazol-1-yl)-butyloxy]-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

50

Ausbeute: 86 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 229-231 °C

C₃₇H₄₂N₄O₃ (590,76)

55

Ber.:	C 75,23	H 7,17	N 9,48
Gef.:	75,34	7,06	9,38

Beispiel 9

4'-[[(2-n-Propyl-4-methyl-6-phthalimino-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl]

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-phthalimino-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

- 5 Ausbeute: 6,8 % der Theorie,
Schmelzpunkt: ab 160 °C sintern
 $C_{33}H_{27}N_7O_2$ (553,60)

10	Ber.: Gef.:	C 71,59 71,39	H 4,92 4,88	N 17,71 17,54
----	----------------	------------------	----------------	------------------

Beispiel 124'-[[(2-n-Butyl-4-methyl-6-phthalimino-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl]

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-(2-n-Butyl-4-methyl-6-phthalimino-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

- 20 Ausbeute: 7,1 % der Theorie,
Schmelzpunkt: ab 150 °C sintern
 $C_{34}H_{29}N_7O_2$ (567,70)

25	Ber.: Gef.:	C 71,94 71,75	H 5,15 5,19	N 17,27 17,22
----	----------------	------------------	----------------	------------------

Beispiel 134'-[[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-oxo-isoindolin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl]

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-oxo-isoindolin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyanobiphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

- 35 Ausbeute: 25,0 % der Theorie,
Schmelzpunkt: ab 170 °C sintern
 $C_{33}H_{29}N_7O$ (539,60)

40	Ber.: Gef.:	C 73,45 73,20	H 5,42 5,41	N 18,17 18,33
----	----------------	------------------	----------------	------------------

Beispiel 144'-[[(2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-oxo-isoindolin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl]

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-(2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-oxo-isoindolin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyanobiphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

- 50 Ausbeute: 21,0 % der Theorie,
Schmelzpunkt: ab 165 °C sintern
 $C_{34}H_{31}N_7O$ (553,70)

55	Ber.: Gef.:	C 73,76 73,58	H 5,64 5,33	N 17,71 17,41
----	----------------	------------------	----------------	------------------

Beispiel 154'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

5 Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.
 Ausbeute: 49,0 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: ab 186 °C sintern
 $C_{29}H_{31}N_7O_2S$ (541,70)

10

Ber.:	C 64,30	H 5,77	N 18,10	S 5,92
Gef.:	64,10	5,39	18,01	5,98

15

Beispiel 164'-[2-Ethyl-4-methyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

20 Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-[2-Ethyl-4-methyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.
 Ausbeute: 60,0 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: amorph, ab 194 °C sintern
 $C_{28}H_{29}N_7O_2S$ (527,70)

25

Ber.:	C 63,74	H 5,54	N 18,58	S 6,08
Gef.:	63,83	5,66	18,41	5,82

30

Beispiel 174'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

35 Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.
 Ausbeute: 48,0 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: amorph, ab 183 °C sintern
 $C_{30}H_{33}N_7O_2S$ (555,70)

40

Ber.:	C 64,84	H 5,99	N 17,64	S 5,77
Gef.:	64,53	5,66	17,63	5,55

45

Beispiel 184'-[2-n-Propyl-4-ethyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

50 Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-[2-n-Propyl-4-ethyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.
 Ausbeute: 27,0 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: amorph, ab 189 °C sintern
 $C_{30}H_{33}N_7O_2S$ (555,70)

55

EP 0 502 314 A1

Ber.:	C 64,84	H 5,99	N 17,64	S 5,77
Gef.:	64,81	5,68	17,87	5,31

5

Beispiel 19

4'-[2-Ethyl-4-ethyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

10 Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-[2-Ethyl-4-ethyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 39,0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: amorph, ab 212 °C sintern

C₂₉H₃₁N₇O₂S (541,70)

15

Ber.:	C 64,30	H 5,77	N 18,10	S 5,92
Gef.:	64,30	5,51	17,99	5,59

20

Beispiel 20

4'-[2-n-Propyl-4-isopropyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

25 Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-[2-n-Propyl-4-isopropyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyanobiphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 22,0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: amorph

C₃₁H₃₅N₇O₂S (569,70)

30

Ber.:	C 65,35	H 6,19	N 17,21	S 5,63
Gef.:	65,13	6,10	17,54	5,40

35

Beispiel 21

4'-[2-Ethyl-4-isopropyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

40 Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-[2-Ethyl-4-isopropyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 24,0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: amorph, ab 209 °C sintern

C₃₀H₃₃N₇O₂S (555,70)

45

Ber.:	C 64,84	H 5,99	N 17,64	S 5,77
Gef.:	64,99	5,71	17,43	5,71

50

Beispiel 22

4'-[2-n-Propyl-4-trifluormethyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

55 Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-[2-n-Propyl-4-trifluormethyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyanobiphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 17,0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 199-203 °C

$C_{29}H_{28}F_3N_7O_2S$ (595,70)

5

Ber.:	C 58,48	H 4,74	N 16,46
Gef.:	58,28	4,43	16,22

Beispiel 23

- 10 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(N-benzolsulfonyl-methylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(N-benzolsulfonyl-methylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.
 15 Ausbeute: 42,0 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 161-163 °C
 $C_{32}H_{31}N_7O_2S$ (577,70)

20

Ber.:	C 66,53	H 5,41	N 16,97	S 5,55
Gef.:	66,32	5,36	16,70	5,31

25

Beispiel 24

- 4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(N-benzolsulfonyl-methylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(N-benzolsulfonyl-methylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.
 30 Ausbeute: 37,0 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 150-153 °C
 $C_{33}H_{33}N_7O_2S$ (591,70)

35

Ber.:	C 66,98	H 5,62	N 16,57
Gef.:	66,71	5,38	16,39

Analog Beispiel 24 werden folgende Verbindungen erhalten:

- 40 4'-[[2-Ethyl-4-methyl-6-(4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 45 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 4'-[[2-Ethyl-4-methyl-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 50 4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Beispiel 25

- 55 4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure
 Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenechlorid.
 Ausbeute: 48,0 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 233-235 °C

EP 0 502 314 A1

$C_{34}H_{32}N_4O_2$ (528,70)

Ber.:	C 77,25	H 6,10	N 10,60
Gef.:	77,10	5,98	10,46

5

Beispiel 26

10 $4'[[2-n\text{-Butyl}-4\text{-methyl}-6\text{-(1-methylbenzimidazol-2-yl)}\text{-benzimidazol-1-yl}] \text{-methyl}] \text{-2-(1H-tetrazol-5-yl)}\text{-biphenyl}$

Hergestellt analog Beispiel 10 aus $4'[[2-n\text{-Butyl}-4\text{-methyl}-6\text{-(1-methylbenzimidazol-2-yl)}\text{-benzimidazol-1-yl}] \text{-methyl}] \text{-2-cyano-biphenyl}$ und Natriumazid in Dimethylformamid.

15 Ausbeute: 41,0 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 235-237 °C

$C_{34}H_{32}N_8$ (552,70)

Ber.:	C 73,89	H 5,84	N 20,28
Gef.:	73,67	5,81	19,93

20

Analog Beispiel 26 werden folgende Verbindungen erhalten:

4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-ethylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

25 4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-cyclopropylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-n-pentylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-cyclopentylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

30

Beispiel 27

35 $4'[[2-n\text{-Propyl}-4\text{-methyl}-6\text{-(2-oxo-piperidin-1-yl)}\text{-benzimidazol-1-yl}] \text{-methyl}] \text{-2-(1H-tetrazol-5-yl)}\text{-biphenyl}$

Hergestellt analog Beispiel 10 aus $4'[[2-n\text{-Propyl}-4\text{-methyl}-6\text{-(2-oxo-piperidin-1-yl)}\text{-benzimidazol-1-yl}] \text{-methyl}] \text{-2-cyano-biphenyl}$ und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 51,0 % der Theorie,
40 Schmelzpunkt: amorph, ab 140 °C sintern

$C_{30}H_{31}N_7O$ (505,60)

Ber.:	C 71,26	H 6,18	N 19,39
Gef.:	71,08	6,22	19,47

45

Beispiel 28

50 $4'[[2-n\text{-Butyl}-4\text{-methyl}-6\text{-(2-oxo-piperidin-1-yl)}\text{-benzimidazol-1-yl}] \text{-methyl}] \text{-2-(1H-tetrazol-5-yl)}\text{-biphenyl}$

Hergestellt analog Beispiel 10 aus $4'[[2-n\text{-Butyl}-4\text{-methyl}-6\text{-(2-oxo-piperidin-1-yl)}\text{-benzimidazol-1-yl}] \text{-methyl}] \text{-2-cyanobiphenyl}$ und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 39,0 % der Theorie,
55 Schmelzpunkt: amorph, ab 128 °C sintern

$C_{31}H_{33}N_7O$ (519,70)

C₂₉H₂₈F₃N₇O₂S (595,70)

5

Ber.:	C 58,48	H 4,74	N 16,46
Gef.:	58,28	4,43	16,22

Beispiel 23

- 10 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(N-benzolsulfonyl-methylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl.

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(N-benzolsulfonyl-methylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

15 Ausbeute: 42,0 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 161-163 °C

C₃₂H₃₁N₇O₂S (577,70)

20

Ber.:	C 66,53	H 5,41	N 16,97	S 5,55
Gef.:	66,32	5,36	16,70	5,31

Beispiel 24

- 25 4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(N-benzolsulfonyl-methylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(N-benzolsulfonyl-methylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

30 Ausbeute: 37,0 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 150-153 °C
C₃₃H₃₃N₇O₂S (591,70)

35

Ber.:	C 66,98	H 5,62	N 16,57
Gef.:	66,71	5,38	16,39

Analog Beispiel 24 werden folgende Verbindungen erhalten:

- 40 4'-[[2-Ethyl-4-methyl-6-(4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 45 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 4'-[[2-Ethyl-4-methyl-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

50

Beispiel 25

4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

- 55 Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenechlorid.
 Ausbeute: 48,0 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 233-235 °C

C₃₄H₃₂N₄O₂ (528,70)

Ber.:	C 77,25	H 6,10	N 10,60
Gef.:	77,10	5,98	10,46

5

Beispiel 26

- 10 4'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

15 Ausbeute: 41,0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 235-237 °C

C₃₄H₃₂N₈ (552,70)

20

Ber.:	C 73,89	H 5,84	N 20,28
Gef.:	73,67	5,81	19,93

Analog Beispiel 26 werden folgende Verbindungen erhalten:

- 25 4'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-ethylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
- 4'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-cyclopropylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
- 4'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-n-pentylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
- 4'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-cyclopentylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

30

Beispiel 27

- 35 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 51,0 % der Theorie,

40 Schmelzpunkt: amorph, ab 140 °C sintern

C₃₀H₃₁N₇O (505,60)

45

Ber.:	C 71,26	H 6,18	N 19,39
Gef.:	71,08	6,22	19,47

Beispiel 28

- 50 4'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyanobiphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 39,0 % der Theorie,

55 Schmelzpunkt: amorph, ab 128 °C sintern

C₃₁H₃₃N₇O (519,70)

Ber.:	C 71,65	H 6,40	N 18,87
Gef.:	71,44	6,23	18,59

5

Beispiel 294'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

10 Hergestellt aus 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(2-triphenylmethyl-tetra zol-5-yl)-biphenyl durch Abspaltung der Triphenylmethylgruppe mittels methanolischer Salzsäure.

Ausbeute: 51,0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: amorph, ab 115 °C sintern

15 C₃₀H₃₁N₇O (505,60)

Ber.:	C 71,26	H 6,18	N 19,39
Gef.:	71,51	6,39	19,09

20

Beispiel 304'-[[2-n-Propyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

25 Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-[[2-n-Propyl-6-(imidazo-[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenechlorid.

Ausbeute: 54,0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 202-204 °C

30 C₃₁H₂₆N₄O₂ (486,60)

Ber.:	C 76,52	H 5,39	N 11,52
Gef.:	76,33	5,32	11,30

35

Analog Beispiel 30 werden folgende Verbindungen erhalten:

4'-[[2-n-Propyl-6-(8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[[2-n-Butyl-6-(6-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[[2-n-Propyl-6-(5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

40 4'-[[2-n-Propyl-6-(6-aminocarbonyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[[2-n-Butyl-6-(6-chlor-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[[2-n-Propyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[[2-n-Propyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

45 4'-[[2-n-Butyl-6-(2,3-dimethyl-imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Beispiel 314'-[[2-n-Butyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

50 Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-[[2-n-Butyl-6-(imidazo-[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenechlorid.

Ausbeute: 41,0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 193-195 °C

55 C₃₂H₂₈N₄O₂ (500,60)

Ber.:	C 76,78	H 5,64	N 11,19
Gef.:	76,73	5,48	11,00

5

Beispiel 324'--[[2-n-Propyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

- 10 Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'--[[2-n-Propyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.
 Ausbeute: 28,0 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 187-189 °C
 $C_{31}H_{26}N_8$ (510,60)

15

Ber.:	C 72,92	H 5,13	N 21,95
Gef.:	72,80	4,97	21,74

- 20 Analog Beispiel 32 werden folgende Verbindungen erhalten:
 4'--[[2-n-Propyl-6-(7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 4'--[[2-n-Propyl-6-(5-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 25 4'--[[2-n-Butyl-6-(6-brom-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 4'--[[2-n-Propyl-6-(5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 4'--[[2-n-Butyl-6-(3-methyl-imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 4'--[[2-n-Propyl-6-(2-phenyl-imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

30

Beispiel 334'--[[2-n-Butyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

- 35 Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'--[[2-n-Butyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.
 Ausbeute: 23,0 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 170-173 °C
 40 $C_{32}H_{28}N_8$ (524,60)

Ber.:	C 73,26	H 5,38	N 21,36
Gef.:	73,09	5,32	21,20

45

Beispiel 344'--[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

- 50 Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'--[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenechlorid.
 Ausbeute: 38,0 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 195-197 °C (nach Abdampfen des Lösungsmittels)
 55 Schmelzpunkt: 299-303 °C (Methylenechlorid/Ethanol = 20:1)
 $C_{32}H_{28}N_4O_2$ (500,60)

Ber.:	C 76,78	H 5,64	N 11,19
Gef.:	76,55	5,61	10,87

- 5 Analog Beispiel 34 werden folgende Verbindungen erhalten:
 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure
 4'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure
 10 4'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(6-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure
 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(5-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure
 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure
 15 4'-[2-Ethyl-4-methyl-6-(6-aminocarbonyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure
 4'-[2-Ethyl-4-methyl-6-(6-chlor-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure
 20

Beispiel 35

4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

- 25 Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.
 Ausbeute: 21,0 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: ab 181 °C sintern
 30 C₃₂H₂₈N₈ (524,60)

Ber.:	C 73,26	H 5,38	N 21,36
Gef.:	73,10	5,24	21,13

- 35 Analog Beispiel 35 werden folgende Verbindungen erhalten:
 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(5-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

- 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 40

Beispiel 36

45 4'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

- Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-bi phenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenechlorid.
 Ausbeute: 51,0 % der Theorie,
 50 Schmelzpunkt: 194-197 °C
 C₃₃H₃₀N₄O₂ (514,60)

Ber.:	C 77,02	H 5,88	N 10,89
Gef.:	76,81	5,78	10,64

- 55 Analog Beispiel 36 werden folgende Verbindungen erhalten:
 4'-[2-n-Propyl-6-(pyrrolidin-2-on-5-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

- 4'-[[2-n-Propyl-6-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure
 4'-[[2-n-Propyl-6-(chinolin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure
 4'-[[2-n-Butyl-6-(chinolin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure
 4'-[[2-n-Propyl-6-(isochinolin-3-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure
 5 4'-[[2-Ethyl-6-(isochinolin-3-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Beispiel 37

4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

10 Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.
 Ausbeute: 26,0 % der Theorie,
 $C_{33}H_{30}N_8$ (538,60)

15

Ber.:	C 73,58	H 5,61	N 20,80
Gef.:	73,39	5,40	20,92

20 Analog Beispiel 37 werden folgende Verbindungen erhalten:

- 4'-[[2-n-Propyl-6-(pyrrolidin-2-on-5-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 4'-[[2-n-Propyl-6-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 4'-[[2-n-Propyl-6-(piperidin-2-on-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 4'-[[2-n-Butyl-6-(piperidin-2-on-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 25 4'-[[2-n-Propyl-6-(piperidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 4'-[[2-n-Butyl-6-(piperidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 4'-[[2-Ethyl-6-(pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 4'-[[2-n-Propyl-6-(pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 4'-[[2-n-Butyl-6-(pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 30 4'-[[2-n-Propyl-6-(chinolin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 4'-[[2-n-Butyl-6-(chinolin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 4'-[[2-n-Propyl-6-(isochinolin-3-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 4'-[[2-Ethyl-6-(isochinolin-3-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Beispiel 38

4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(2,2-dimethylpropionylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

40 Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(2,2-dimethylpropionylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Beispiel 39

4'-[[2-n-Butyl-7-[2-(tetrahydrobenzimidazol-1-yl)-ethoxy]-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

45 Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-[[2-n-Butyl-7-[2-(tetrahydrobenzimidazol-1-yl)-ethoxy]-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.
 Ausbeute: 81 % der Theorie,
 50 Schmelzpunkt: 236-237 °C
 $C_{35}H_{38}N_4O_3$ (562,71)

55

Ber.:	C 74,71	H 6,81	N 9,96
Gef.:	74,51	6,79	9,98

Beispiel 40

4'-[2-n-Butyl-4-methyl-7-[5-(tetrahydrobenzimidazol-1-yl)-pentyloxy]-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-[2-n-Butyl-4-methyl-7-[5-(tetrahydrobenzimidazol-1-yl)-pentyloxy]-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Beispiel 414'-[2-n-Butyl-7-[3-(tetrahydrobenzimidazol-1-yl)-propyloxy]-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-[2-n-Butyl-7-[3-(tetrahydrobenzimidazol-1-yl)-propyloxy]-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Beispiel 424'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 47 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 224-226 °C (nach Abdampfen des Lösungsmittels)

Schmelzpunkt: 294-297 °C (Methylenchlorid/Ethanol = 20:1)

C₃₁H₂₇N₅O₂ (501,60)

25

Ber.:	C 74,23	H 5,43	N 13,96
Gef.:	74,10	5,31	13,66

30

Beispiel 434'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 192-195 °C (nach Abdampfen des Lösungsmittels)

Schmelzpunkt: >300 °C (Methylenchlorid/Ethanol = 20:1)

40 C₃₀H₂₆N₄O₂S (506,64)

Ber.:	C 71,12	H 5,17	N 11,06	S 6,33
Gef.:	70,97	5,19	10,88	6,09

45

Analog Beispiel 43 werden folgende Verbindungen erhalten:

4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(3-methyl-imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(2,3-dimethyl-imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(2,3-trimethylen-imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(2,3-tetramethylen-imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

55 4'-[2-Ethyl-4-methyl-6-(2-phenyl-imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Beispiel 444'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

- 5 Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.
 Ausbeute: 21 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: amorph, ab 196 °C sintern
 10 C₃₀H₂₆N₈S (530,67)

Ber.:	C 67,90	H 4,94	N 21,12	S 6,04
Gef.:	67,77	4,84	21,00	5,87

- 15 Analog Beispiel 44 werden folgende Verbindungen erhalten:
 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(3-methyl-imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(2,3-dimethyl-imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 20 4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(2,3-trimethylen-imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 4'-[[2-Ethyl-4-methyl-6-(2,3-tetramethylen-imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 25 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(2-phenyl-imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Beispiel 454'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

- 30 Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.
 35 Ausbeute: 28 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 202-205 °C
 C₃₂H₂₈N₈ (524,64)

Ber.:	C 73,26	H 5,38	N 21,36
Gef.:	73,01	5,22	21,56

- 40 Analog Beispiel 45 werden folgende Verbindungen erhalten:
 4'-[[2-Ethyl-4-methyl-6-(benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 45 4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-n-hexyl-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 50 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-cyclopropyl-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-cyclohexyl-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Beispiel 464'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

- 55 Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenechlorid.

Ausbeute: 43 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 239-242 °C
 $C_{32}H_{28}N_4O_2$ (500,61)

5

Ber.:	C 76,78	H 5,64	N 11,19
Gef.:	76,55	5,60	11,41

Analog Beispiel 46 werden folgende Verbindungen erhalten:

- 10 4'-[2-Ethyl-4-methyl-6-(benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure
 4'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure
 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-n-hexyl-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure
 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-cyclopropyl-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure
 15 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-cyclohexyl-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Beispiel 47

- 20 4'-[2-n-Butyl-7-[3-(imidazol-1-yl)-propyloxy]-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt aus 4'-[2-n-Butyl-7-[3-(imidazol-1-yl)-propyl-oxy]-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1-triphenylmethyletetrazol-5-yl)-biphenyl durch Abspaltung der 1-Triphenylmethangruppe mittels
 25 Ethanol/Salzsäure.

Ausbeute: 89,8 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 83-87 °C

$C_{32}H_{34}N_8O \times 1,5 H_2O$ (573,69)

30

Ber.:	C 66,99	H 6,50	N 19,53
Gef.:	66,83	6,52	19,43

Beispiel 48

- 4'-[6-(N-Benzosulfonyl-methylamino)-2-n-butyl-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-[6-(N-Benzosulfonyl-methylamino)-2-n-butyl-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 95,6 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 211-212 °C

$C_{33}H_{33}N_3O_4S$ (567,70)

45

Ber.:	C 69,80	H 5,86	N 7,40	S 5,65
Gef.:	69,52	5,92	7,33	S 5,84

Beispiel 49

- 4'-[6-(N-Benzosulfonyl-n-pentylamino)-2-n-butyl-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

55 Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-[6-(N-Benzosulfonyl-n-pentylamino)-2-n-butyl-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 81,8 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 232-233 °C

C₃₇H₄₁N₃O₄S (623,81)

5

Ber.:	C 71,24	H 6,62	N 6,74	S 5,14
Gef.:	71,30	6,77	6,68	S 5,33

Beispiel 50

10 4'-[2-n-Butyl-6-(isopropylcarbonylamino)-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-[2-n-Butyl-6-(isopropylcarbonylamino)-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 86,3 % der Theorie,

15 Schmelzpunkt: 313-315 °C

C₃₀H₃₃N₃O₃ (483,61)

20

Ber.:	C 74,51	H 6,88	N 8,69
Gef.:	74,37	7,10	8,74

Beispiel 51

25 4'-[2-n-Butyl-6-(2,3-dimethylmaleinsäureimino)-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-semihydrat

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-[2-n-Butyl-6-(2,3-dimethylmaleinsäureimino)-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

30 Ausbeute: 88,9 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 321-322 °C

C₃₂H₃₁N₃O₄ x 0,5 H₂O (530,62)

35

Ber.:	C 72,43	H 6,08	N 7,92
Gef.:	72,89	6,16	7,89

Beispiel 52

40

4'-[6-(2,3-Dimethylmaleinsäureimino)-2-n-propyl-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-semihydrat

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-[6-(2,3-Dimethylmaleinsäureimino)-2-n-propyl-4-methyl-

45 benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 75,4 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 329-331 °C

C₃₁H₂₉N₃O₄ x 0,5 H₂O (516,60)

50

Ber.:	C 72,08	H 5,85	N 8,13
Gef.:	72,04	5,84	7,96

55 Beispiel 53

4'-[6-Acetamino-2-n-butyl-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-trifluoracetat-semihydrat

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-(6-Acetamino-2-n-butyl-4-methyl-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 95,7 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 112-114 °C (amorph)

5 C₂₈H₂₉N₃O₃ × CF₃COOH × 0,5 H₂O (578,59)

Ber.:	C 62,28	H 5,40	N 7,26
Gef.:	62,57	5,46	7,21

10

Beispiel 54

4'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(morpholinocarbonylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

15

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(morpholinocarbonylamino)-benzimidazol-1-yl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 80,9 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 279-281 °C

20

C₃₁H₃₄N₄O₄ (526,64)

Ber.:	C 70,70	H 6,51	N 10,64
Gef.:	70,48	6,50	10,51

25

Beispiel 55

4'-[2-n-Butyl-6-(cyclohexylaminocarbonylamino)-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-semitrifluoracetat

30

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-[2-n-Butyl-6-(cyclohexylaminocarbonylamino)-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 76,9 % der Theorie,

35

Schmelzpunkt: 288-289 °C

C₃₃H₃₈N₄O₃ × 0,5 CF₃COOH (595,70)

40

Ber.:	C 68,55	H 6,51	N 9,41
Gef.:	69,08	7,02	9,65

Beispiel 56

4'-[2-n-Propyl-4-isopropyl-6-(1-oxo-isoindolin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-[2-n-Propyl-4-isopropyl-6-(1-oxo-isoindolin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 14 % der Theorie,

50

Schmelzpunkt: amorph

C₃₅H₃₃N₇O (567,71)

55

Ber.:	C 74,05	H 5,86	N 17,27
Gef.:	73,97	5,82	17,26

Massenspektrum: M⁺ = 567

Beispiel 574'-[2-n-Propyl-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

5 Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-[2-n-Propyl-5-(imidazo-[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.
 Ausbeute: 32 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 250-253 °C
 $C_{31}H_{26}N_4O_2$ (486,60)

10

Ber.:	C 76,52	H 5,39	N 11,52
Gef.:	76,28	5,47	11,27

15

Beispiel 584'-(2-n-Propyl-4-ethyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

20 Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-(2-n-Propyl-4-ethyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.
 Ausbeute: 64 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 217-219 °C
 $C_{34}H_{32}N_4O_2$ (528,70)

25

Ber.:	C 77,24	H 6,10	N 10,60
Gef.:	77,12	6,09	10,75

30

Beispiel 594'-(2-n-Propyl-4-ethyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

35 Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-(2-n-Propyl-4-ethyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.
 Ausbeute: 15 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 215-217 °C
 $C_{34}H_{32}N_8$ (552,70)

40

Ber.:	C 73,89	H 5,84	N 20,28
Gef.:	73,66	6,02	20,56

45

Beispiel 604'-(2-Cyclopropyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

50 Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-(2-Cyclopropyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.
 Ausbeute: 52 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 244-246 °C
 $C_{33}H_{28}N_4O_2$ (512,60)

Ber.:	C 77,32	H 5,51	N 10,93
Gef.:	77,75	5,71	10,94

5

Beispiel 614'-(2-Cyclopropyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

10

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-(2-Cyclopropyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 59 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 245-247 °C

15 C₃₃H₂₈N₈ (536,65)

Ber.:	C 73,86	H 5,26	N 20,88
Gef.:	73,95	5,42	20,90

20

Beispiel 624'-(2-Cyclobutyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

25

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-(2-Cyclobutyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 189-191 °C

30 C₃₄H₃₀N₄O₂ (526,60)

Ber.:	C 77,55	H 5,74	N 10,64
Gef.:	77,35	5,92	10,40

35

Beispiel 634'-(2-Cyclobutyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

40

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-(2-Cyclobutyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 61 % der Theorie,

45 Schmelzpunkt: 197-199 °C

C₃₄H₃₀N₈ (550,70)

Ber.:	C 74,16	H 5,49	N 20,35
Gef.:	74,12	5,74	20,67

50

Beispiel 644'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-5-fluor-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-5-fluor-benzimidazol-2-yl)-

benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 34 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 250-252 °C

$C_{33}H_{29}FN_4O_2$ (532,60)

5

Ber.:	C 74,42	H 5,49	N 10,52
Gef.:	74,14	5,64	10,54

10 Analog Beispiel 64 werden folgende Verbindungen erhalten:

4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(chinolin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(isochinolin-3-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(isochinolin-1-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

15

Beispiel 65

4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

20

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 16,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 275 °C (Zers.)

25

$C_{31}H_{27}N_9 \times H_2O$ (543,65)

Ber.:	C 68,49	H 5,38	N 23,19
Gef.:	68,25	5,50	23,37

30

Analog Beispiel 65 werden folgende Verbindungen erhalten:

4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(chinolin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(isochinolin-3-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

35

4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(isochinolin-1-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Beispiel 66

4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

45 Ausbeute: 67 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 240 °C (sintern)

$C_{32}H_{32}N_4O_2$ (504,64)

50

Ber.:	C 76,16	H 6,39	N 11,10
Gef.:	75,94	6,46	11,20

Analog Beispiel 66 werden folgende Verbindungen erhalten:

4'-(2-n-Butyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-(2-Ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Beispiel 67

4'-[{(2-n-Propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl}

- 5 Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.
 Ausbeute: 73,5 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: ab 275 °C (Zers.)
 10 C₃₂H₃₂N₈ (528,67)

Ber.:	C 72,70	H 6,10	N 21,20
Gef.:	72,40	6,07	21,48

- 15 Analog Beispiel 67 werden folgende Verbindungen erhalten:
 4'-(2-n-Butyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 4'-(2-Ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 20

Beispiel 68

4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-6-fluor-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

- 25 Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-6-fluor-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenechlorid.
 30 Ausbeute: 76 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 243-245 °C
 C₃₃H₂₉FN₄O₂ (532,60)

Ber.:	C 74,42	H 5,49	N 10,52
Gef.:	74,74	5,52	10,77

Massenspektrum: m/e = 532

Beispiel 69

4'-(2-n-Propyl-4-chlor-6-(1-oxo-isoindolin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

- 45 Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-(2-n-Propyl-4-chlor-6-(1-oxo-isoindolin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenechlorid.
 Ausbeute: 7,5 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 209-210 °C
 C₃₂H₂₆ClN₃O₃ (536,04)
 Massenspektrum: m/e = 535/537
 50 R_f-Wert: 0,25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

Beispiel 70

4'-(2-n-Propyl-4-chlor-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

- 55 Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-(2-n-Propyl-4-chlor-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenechlorid.
 Ausbeute: 52,7 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 292-295 °C

 $C_{32}H_{27}CN_4O_2$ (535,06) R_f -Wert: 0,30 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 19:1)

5

Ber.:	C 71,90	H 5,08	N 10,45	Cl 6,63
Gef.:	71,29	5,21	10,40	6,76

10 Beispiel 71

4'-(2-n-Propyl-4-chlor-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-hydrochlorid

15 Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-(2-n-Propyl-4-chlor-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 54,8 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 204 °C sintern

 $C_{32}H_{27}ClN_8 \times HCl$ (595,55)20 R_f -Wert: 0,20 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1 und 1 % Eisessig)

25

Beispiel 72

4'-(2-n-Propyl-4-chlor-6-(1-oxo-isoindolin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

30 Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-(2-n-Propyl-4-chlor-6-(1-oxo-isoindolin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 24,6 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 246-248 °C

35 $C_{32}H_{26}ClN_7O$ (560,08) R_f -Wert: 0,15 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 9:1)

40

Ber.:	C 69,00	H 4,67	N 17,55	Cl 6,40
Gef.:	68,26	4,75	17,73	6,97

Analog Beispiel 72 wird folgende Verbindung erhalten:

4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(4-methyl-imidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

45

Beispiel 73

4'-(2-n-Propyl-4-chlor-6-(cyclohexylaminocarbonylamino)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

50 Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-(2-n-Propyl-4-chlor-6-(cyclohexylaminocarbonylamino)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenechlorid.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 222-224 °C

55 R_f -Wert: 0,15 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 19:1) $C_{31}H_{33}ClN_4O_3$ (545,09)

Ber.:	C 68,50	H 6,10	N 10,30	Cl 6,48
Gef.:	68,89	5,98	10,02	7,04

5

Beispiel 744'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-amidino-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-hydrat

- 10 a) 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-amidino-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-methylester

2,1 g (5 mMol) 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-cyano-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-methylester werden in 250 ml Methanol bei Raumtemperatur unter Röhren gelöst. Bei 10-20 °C wird 3 Stunden unter Eiskühlung Chlorwasserstoff eingeleitet. Anschließend wird weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand wird 2 x mit Ether versetzt und eingedampft. Der gebildete Iminoether wird in 250 ml Methanol aufgenommen und mit 10,0 g Ammoniumcarbonat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abzug des Solvens im Vakuum wird der Rückstand über eine Kieselgelsäule (Korngröße: 0,063-0,032 mm) gereinigt, wobei als Elutionsmittel Gemische von Methylenechlorid und Methanol mit steigender Polarität (9:1 und 8:2) verwendet werden. Die einheitlichen Fraktionen werden im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 1,5 g (58 % der Theorie)

R_f-Wert: 0,15 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

- 25 b) 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-amidino-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

0,51 g (1,0 mMol) 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-amidino-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-methylester werden in 6 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 2,8 ml 1,4 M wässriger Lithiumhydroxidlösung und 3 ml Wasser versetzt und 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird eine Lösung von 300 mg Ammoniumchlorid in 4 ml Wasser zugesetzt. Die Mischung wird 5 Minuten gerührt, der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, mit Aceton gewaschen und über Kaliumhydroxid getrocknet.

Ausbeute: 0,25 g (59 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 270-271 °C (Zers.)

C₂₆H₂₆N₄O₂ x H₂O (426,53)

35

Ber.:	C 70,25	H 6,35	N 12,60
Gef.:	70,04	6,23	12,50

40

R_f-Wert: 0,55 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 2:1:0,25)

Analog Beispiel 74 wird folgende Verbindung erhalten:

4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(3-methyl-imidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

45

Beispiel 754'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

- a) 3-Methyl-4-butyrylamino-5-nitro-acetophenon

50 32,6 g (148 mMol) 3-Methyl-4-butyrylamino-acetophenon werden unter Röhren portionsweise bei -15 °C in 300 ml rauchende Salpetersäure eingetragen und weitere 30 Minuten bei -15 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann unter Röhren auf 3 l Eis gegossen, das ausgefallene Rohprodukt abgesaugt, mit 400 ml Wasser gewaschen, getrocknet und durch Umkristallisieren aus Ethanol/Diethylether (1:1) gereinigt.

Ausbeute: 23,8 g (61,0 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,32 (Kieselgel; Methylenchlorid)R_f-Wert: 0,48 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 50:1)

- b) 3-Methyl-4-butyrylamino-5-nitro-ω-bromacetophenon

Zu einer Lösung von 23,8 g (90 mMol) 3-Methyl-4-butyrylamino-5-nitro-acetophenon in 900 ml Dichlormethan wird bei Raumtemperatur unter Rühren eine Lösung von 16,0 g (200 mMol) Bröm in 140 ml Dioxan so langsam zugetropft, daß stets vollständige Entfärbung des Reaktionsgemisches stattfindet. Anschließend wird weitere zwei Stunden gerührt, dann das Reaktionsgemisch im Vakuum bis zur Trockne eingeengt, der so erhaltene Rückstand mit ca. 20 ml Dichlormethan/Diethylether (1:1) verrieben, abgesaugt und dann getrocknet. Man erhält so 23 g (74 % der Theorie) 3-Methyl-4-butyrylamino-5-nitro- ω -bromacetophenon, in den noch ca. 10 % Ausgangsmaterial enthalten sind. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

R_f-Wert: 0,69 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 50:1)

10 R_f-Wert: 0,84 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

c) 2-Butyrylamino-3-nitro-5-(imidazol-4-yl)-toluol

Eine Lösung von 6,8 g (20 mMol) 3-Methyl-4-butyrylamino-5-nitro- ω -bromacetophenon in 20 ml Formamid wird 2 Stunden lang auf 140 °C erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird dann in ca. 50 ml 1 N Ammoniak gegossen und ca. 15 Minuten lang gerührt. Das ausgefallene Rohprodukt wird abgesaugt, mit ca. 50 ml Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält so 4,4 g (75 % der Theorie) des Produktes, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

R_f-Wert: 0,29 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

20 d) 2-Butyrylamino-3-nitro-5-(1-methyl-imidazol-4-yl)-toluol

Zu einer Lösung von 2,5 g (8,7 mMol) 2-Butyrylamino-3-nitro-5-(imidazol-4-yl)-toluol und 5,2 g (30 mMol) Kaliumcarbonat-Dihydrat in 30 ml Dimethylsulfoxid werden 1,3 g (9,5 mMol) Methyljodid bei Raumtemperatur zugetropft und anschließend 2 Stunden lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann in ca. 150 ml Wasser eingerührt und anschließend viermal mit je 25 ml Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit ca. 30 ml Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (300 g Kieselgel, Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 30:1) gereinigt. Ausbeute: 640 mg (24 % der Theorie),

30 R_f-Wert: 0,54 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

e) 2-Butyrylamino-3-amino-5-(1-methyl-imidazol-4-yl)-toluol

640 mg (2,1 mMol) 2-Butyrylamino-3-nitro-5-(1-methyl-imidazol-4-yl)-toluol werden in 30 ml Methanol nach Zugabe von ca. 200 mg Palladium/Kohle (20 %) bei Raumtemperatur und einem Wasserstoff-Druck von 5 bar hydriert. Nach vollständiger Wasserstoffsaufnahme wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 600 mg (100 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,23 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

40 f) 2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol

600 mg (2,1 mMol) 2-Butyrylamino-3-amino-5-(1-methyl-imidazol-4-yl)-toluol werden in 10 ml Eisessig eine Stunde lang zum Rückfluß erhitzt. Dann wird im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit ca. 15 ml Wasser versetzt, mit Ammoniak alkalisch gestellt und viermal mit je ca. 10 ml Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit ca. 15 ml Wasser gewaschen, getrocknet und schließlich eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 420 mg (79 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,37 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

50 g) 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester

Zu einer Lösung von 200 mg (0,79 mMol) 2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol und 90 mg (0,8 mMol) Kalium-tert.butylat in 5 ml Dimethylsulfoxid werden 280 mg (0,8 mMol) 4'-Brommethyl-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butyl-ester gegeben und das Gemisch 90 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt, dann in ca. 40 ml Wasser eingerührt, viermal mit je ca. 10 ml Essigester extrahiert, dann die organischen Extrakte mit 10 ml Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeengt. Das so

erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (100 g Kieselgel, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 30:1) gereinigt.

Ausbeute: 230 mg (56 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,61 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol = 9:1)

5

h) 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Eine Lösung von 230 mg (0,44 mMol) 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und 2 ml Trifluoressigsäure in 10 ml Dichlormethan 10 wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und anschließend zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde in ca. 5 ml verdünnter Natronlauge gelöst, die Lösung mit Essigsäure neutralisiert, der danach ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 120 mg (59 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 293-295 °C

15

R_f-Wert: 0,39 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol = 9:1)

Analog Beispiel 75 werden folgende Verbindungen erhalten:

4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-ethyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-n-hexyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-benzyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

20

4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-isopropyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-cyclohexyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Beispiel 76

25

4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 24 % der Theorie,

30

Schmelzpunkt: 255-257 °C

R_f-Wert: 0,24 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₉H₂₈N₈ x H₂O (506,62)

35

Ber.:	C 68,75	H 5,97	N 22,12
Gef.:	68,90	5,97	22,03

Analog Beispiel 76 werden folgende Verbindungen erhalten:

4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-ethyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

40

4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-n-hexyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-benzyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-isopropyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-cyclohexyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

45

Beispiel 77

50

4'-[2-Ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-[2-Ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 21 % der Theorie,

Schmelzpunkt: amorph

55

R_f-Wert: 0,27 (Kieselgel; Methylchlorid/Ethanol = 9:1)

C₃₁H₃₀N₈ (514,64)

Ber.:	C 72,35	H 5,88	N 21,78
Gef.:	72,01	5,82	21,44

5

Beispiel 784'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

10

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenechlorid.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 295-297 °C

15

R_f-Wert: 0,34 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 9:1)

C₃₃H₃₀N₄O₂ x H₂O (532,65)

20

Ber.:	C 74,41	H 6,06	N 10,52
Gef.:	74,81	6,05	10,43

Beispiel 794'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(2-pyridyl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(2-pyridyl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 56 % der Theorie,

30

Schmelzpunkt: ab 136 °C (Zers.)

C₃₀H₂₇N₇ x 0,5 H₂O (494,60)

35

Ber.:	C 72,85	H 5,71	N 19,83
Gef.:	72,45	6,01	19,83

Beispiel 804'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid. Ausbeute: 19 % der

Theorie,

Schmelzpunkt: amorph

R_f-Wert: 0,36 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 9:1)

C₃₃H₃₀N₈ (538,61)

Massenspektrum: m/e = 538

50

Beispiel 814'-(2-Ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

55

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-(2-Ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenechlorid. Ausbeute: 50 % der Theorie,

Schmelzpunkt: > 300 °C
 R_f -Wert: 0,16 (Kieselgel; Methylchlorid/Ethanol = 9:1)

Beispiel 82

5 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-isopropyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure
 Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-isopropyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylchlorid.

10 Ausbeute: 84 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 285-286 °C
 R_f -Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel 83

15 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-isopropyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-isopropyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid. Ausbeute: 18 % der Theorie,
 20 Schmelzpunkt: amorph
 R_f -Wert: 0,29 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol = 9:1)
 $C_{31}H_{32}N_8$ (516,66)
 Massenspektrum: m/e = 516

Beispiel 84

25 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-n-hexyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure
 Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-n-hexyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylchlorid.

30 Beispiel 85
 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-benzyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure
 35 Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-benzyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylchlorid.

40 Beispiel 86
 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-n-hexyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-n-hexyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

45 Beispiel 87
 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-benzyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl
 50 Hergestellt analog Beispiel 10 aus 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-benzyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.
 Bei den nachfolgenden pharmazeutischen Anwendungsbeispielen kann als Wirksubstanz jede geeignete Verbindung der Formel I, insbesondere diejenigen in denen R_4 eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe darstellt, eingesetzt werden:

55 Beispiel I

EP 0 502 314 A1

5

Ampullen, enthaltend 50 mg Wirkstoff pro 5 ml	
Wirkstoff	50 mg
KH ₂ PO ₄	2 mg
Na ₂ HPO ₄ x 2H ₂ O	50 mg
NaCl	12 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	5 ml

10 Herstellung:

In einem Teil des Wassers werden die Puffersubstanzen und das Isotonans gelöst. Der Wirkstoff wird zugegeben und nach vollständiger Lösung mit Wasser auf das Nennvolumen aufgefüllt.

15 Beispiel II

20

Ampullen, enthaltend 100 mg Wirkstoff pro 5 ml	
Wirkstoff	100 mg
Methylglucamin	35 mg
Glykofurol	1000 mg
Polyethylenglykol-Polypropylenglykol-Blockpolymer	250 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	5 ml

25

Herstellung:

30 In einem Teil des Wassers wird Methylglucamin gelöst und der Wirkstoff unter Rühren und Erwärmen in Lösung gebracht. Nach Zugabe der Lösungsmittel wird mit Wasser auf das Nennvolumen aufgefüllt.

35 Beispiel III

40

Tabletten, enthaltend 50 mg Wirkstoff	
Wirkstoff	50,0 mg
Calciumphosphat	70,0 mg
Milchzucker	40,0 mg
Maisstärke	35,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	3,5 mg
Magnesiumstearat	1,5 mg
	200,0 mg

45

Herstellung:

50 Der Wirkstoff, CaHPO₄, Milchzucker und Maisstärke werden mit einer wässrigen PVP-Lösung gleichmäßig befeuchtet. Die Masse wird durch ein 2-mm-Sieb gegeben, im Umlufttrockenschrank bei 50°C getrocknet und erneut gesiebt.

Nach Zumischen des Schmiermittels wird das Granulat auf einer Tablettiermaschine verpresst.

55 Beispiel IV

5

Dragees, enthaltend 50 mg Wirkstoff	
Wirkstoff	50,0 mg
Lysin	25,0 mg
Milchzucker	60,0 mg
Maisstärke	34,0 mg
Gelatine	10,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
	180,0 mg

10

Herstellung:

15 Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen gemischt und mit einer wässrigen Gelatine-Lösung befeuchtet.
 Nach Siebung und Trocknung wird das Granulat mit Magnesiumstearat vermischt und zu Kernen verpresst.
 Die so hergestellten Kerne werden nach bekannten Verfahren mit einer Hülle überzogen. Der Dragiersuspension oder -lösung kann Farbstoff zugegeben werden.

Beispiel V

20

25

Dragees, enthaltend 100 mg Wirkstoff	
Wirkstoff	100,0 mg
Lysin	50,0 mg
Milchzucker	86,0 mg
Maisstärke	50,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	2,8 mg
Mikrokristalline Cellulose	60,0 mg
Magnesiumstearat	1,2 mg
	350,0 mg

30

Herstellung:

35 Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen gemischt und mit einer wässrigen PVP-Lösung befeuchtet. Die feuchte Masse wird durch ein 1,5-mm-Sieb gegeben und bei 45 °C getrocknet. Nach dem Trocknen wird erneut gesiebt und das Magnesiumstearat zugemischt. Diese Mischung wird zu Kernen verpreßt.
 40 Die so hergestellten Kerne werden nach bekannten Verfahren mit einer Hülle überzogen. Der Dragiersuspension oder -lösung können Farbstoffe zugegeben werden.

Beispiel VI

45

50

Kapseln, enthaltend 250 mg Wirkstoff	
Wirkstoff	250,0 mg
Maisstärke	68,5 mg
Magnesiumstearat	1,5 mg
	320,0 mg

Herstellung:

55 Wirkstoff und Maisstärke werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse wird gesiebt und getrocknet. Das trockene Granulat wird gesiebt und mit Magnesiumstearat gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatinekapseln Größe 1 abgefüllt.

Beispiel VII

Orale Suspension, enthaltend 50 mg Wirkstoff pro 5 ml		
5	Wirkstoff	50,0 mg
	Hydroxyethylcellulose	50,0 mg
10	Sorbinsäure	5,0 mg
	Sorbit 70%ig	600,0 mg
	Glycerin	200,0 mg
15	Aroma	15,0 mg
	Wasser ad	5,0 ml

Herstellung:

Destilliertes Wasser wird auf 70 °C erhitzt. Hierin wird unter Röhren Hydroxyethylcellulose gelöst. Durch Zugabe von Sorbitlösung und Glycerin wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Bei Raumtemperatur werden Sorbinsäure, Aroma und Wirkstoff zugegeben. Zur Entlüftung der Suspension wird unter Röhren evakuiert. Eine Dosis = 50 mg ist enthalten in 5,0 ml.

Beispiel VIII

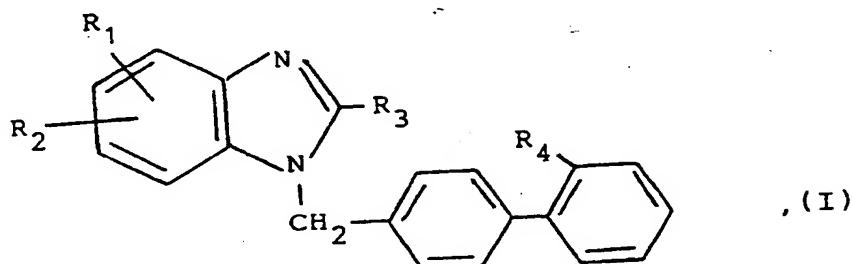
Suppositorien, enthaltend 100 mg Wirkstoff		
25	Wirkstoff	100,0 mg
	Adeps solidus	1600,0 mg
30		1700,0 mg

Herstellung:

Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 40 °C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38 °C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Patentansprüche

40 1. Benzimidazole der allgemeinen Formel



in der

55 R₁ in 4-Stellung ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl-, Fluormethyl-, Difluormethyl- oder Trifluormethylgruppe und
 R₂ eine Alkoxygruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, die in 3-, 4- oder 5-Position durch eine Imidazolylgruppe substituiert ist, eine Alkoxygruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3-, 4-

- oder 5-Position durch eine Benzimidazolyl- oder Tetrahydrobenzimidazolylgruppe substituiert ist, oder auch, wenn R₄ eine 1H-Tetrazolylgruppe darstellt, eine 2-(Imidazol-1-yl)-ethoxygruppe,
- 5 eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Benzolsulfonyloxy- oder Phenylalkansulfonyloxygruppe,
- 10 eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Phenyl-, Cycloalkyl-, Phenylalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Bicyclohexyl- oder Biphenylgruppe substituierte Acylaminogruppe, in welcher der Acylrest eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkylsulfonylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Benzoyl-, Benzolsulfonyl-, Phenylalkansulfonyl-, Naphthalinsulfonyl-, Cycloalkylcarbonyl-, Phenylalkanoyl- oder Cycloalkylalkanoylgruppe darstellt, wobei die vorstehend erwähnten Phenylkerne jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
- 15 eine Phthalimino-, Homophthalimino-, 2-Carboxyphenylcarbonylamino- oder 2-Carboxyphenylmethylenaminogruppe, wobei eine Carbonylgruppe in einer Phthaliminogruppe durch eine Methylen-, Alkylmethylene- oder Dialkyl-methylengruppe ersetzt sowie eine Methylenegruppe in einer Homophthalimino- gruppe durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann, und zusätzlich die vorstehend erwähnten Phenylkerne durch Alkyl- oder Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und gleichzeitig ganz oder teilweise hydriert sein können,
- 20 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylenegruppe substituierte 5-, 6- oder 7-gliedrige Alkenylenimino- oder Alkenyleniminogruppe, in welcher eine Methylenegruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,
- 25 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylenegruppe substituierte Bicycloalkan-2,3-dicarbonsäureimino- oder Bicycloalken-2,3-dicarbonsäureiminogruppe, in denen der Bicycloalkan- und Bicycloalkanteil jeweils 9 oder 10 Kohlenstoffatome enthalten, durch 1, 2 oder 3 Methylgruppen substituiert und eine Endomethylenegruppe durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann,
- 30 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituierte Amidinogruppe,
- 35 eine Glutarsäureiminogruppe, in der die n-Propylengruppe perfluoriert, durch ein oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylenegruppe substituiert sein kann,
- 40 eine gegebenenfalls durch eine Alkyl- oder Phenylgruppe mono- oder disubstituierte Maleinsäureimidogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
- 45 einen über ein Kohlenstoffatom oder über eine Iminogruppe gebundenen 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthält, oder einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthält, wobei die vorstehend erwähnten heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylalkylgruppe substituiert sein können und an die 6-gliedrigen heteroaromatischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine n-Propylen- oder n-Butylengruppe oder sowohl an die 5-gliedrigen als auch an die 6-gliedrigen heteroaromatischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine 1,3-Butadienylgruppe oder über eine Iminogruppe und ein benachbartes Kohlenstoffatom eine n-Butylen- oder 1,3-Butadienylgruppe angefügt ist und in einem so gebildeten anellierten Pyridinring eine Methingruppe durch ein Stickstoffatom und eine Vinylengruppe in 3-, 4-Stellung zu dem Stickstoffatom des gebildeten Pyridinringes durch ein Schwefelatom oder in einem so gebildeten anellierten Phenylring eine oder zwei Methingruppen durch N-Atome ersetzt sein können, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten ankondensierten aromatischen oder heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Phenyl-, Nitro-,
- 55

Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylamino-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-,
 Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Fluormethyl-, Difluormethyl-,
 Trifluormethyl-, Alkanoyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe monosubstituiert oder durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl-, Methoxy- oder Hydroxygruppen disubstituiert sein können sowie zwei Methylsubstituenten in 1,2-Stellung zueinander durch eine Methylen- oder Ethylenbrücke miteinander verknüpft sein können und eine gegebenenfalls in einem Imidazolring vorhandene NH-Gruppe durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Phenylalkylgruppe oder durch eine Cycloalkylgruppe substituiert sein kann, oder
 5
 einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen Pyrrolidin-, Piperidin- oder Pyridinring, wobei an den Pyridinring über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylrest ankondensiert und eine zum N-Atom benachbarte Methylengruppe in einem Pyrrolidin- oder Piperidinring durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,
 10
 eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenylalkyl-, Tetramethylen-, Pentamethylen- oder Hexamethylengruppe substituierte Imidazolidindiongruppe,
 15
 eine Pyridazin-3-on- oder Dihydro-pyridazin-3-on-gruppe, die in 2-Stellung durch eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe und zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituiert sein kann,
 20
 eine R₇-NR₆-CO-NR₅-Gruppe, in der
 R₅ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylalkylgruppe,
 25
 R₆ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylgruppe, eine Phenylalkylgruppe oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen,
 R₇ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einer der Reste R₅, R₆ oder R₇ auch eine Bicyclohexyl- oder Biphenylgruppe oder
 30
 R₆ und R₇ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine geradkettige Alkyleniminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Morphinogruppe oder
 R₅ und R₆ zusammen eine Alkylenegruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen,
 eine 1H,3H-Chinazolin-2,4-dion-3-yl- oder Pentamethylen-oxazolin-2-yl-gruppe oder
 35
 R₁ ein Wasserstoffatom- oder in 5-, 6- oder 7-Stellung ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Fluormethyl-, Difluormethyl- oder eine Trifluormethylgruppe und
 R₂ einen über ein Kohlenstoffatom oder über eine Iminogruppe gebundenen 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthält, oder einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthält, wobei die vorstehend erwähnten heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylalkylgruppe substituiert sein können und an die 6-gliedrigen heteroaromatischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine n-Propylen- oder n-Butylengruppe oder sowohl an die 5-gliedrigen als auch an die 6-gliedrigen heteroaromatischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine 1,3-Butadienylgruppe oder über eine Iminogruppe und ein benachbartes Kohlenstoffatom eine n-Butylen- oder 1,3-Butadienylgruppe angefügt ist und in einem so gebildeten anellierten Pyridinring eine Methingruppe durch ein Stickstoffatom und eine Vinylengruppe in 3-, 4-Stellung zu dem Stickstoffatom des gebildeten Pyridinringes durch ein Schwefelatom oder in einem so gebildeten anellierten Phenylring eine oder zwei Methingruppen durch N-Atome ersetzt sein können, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten ankondensierten aromatischen oder heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Phenyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylamino-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Fluormethyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Alkanoyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe monosubstituiert oder durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl-, Methoxy- oder Hydroxygruppen disubstituiert sein können sowie zwei Methylsubstituenten in 1,2-Stellung zueinander durch eine Methylen- oder Ethylenbrücke miteinander verknüpft sein können und eine gegebenenfalls in einem
 40
 45
 50
 55

Imidazolring vorhandene NH-Gruppe durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Phenylalkylgruppe oder durch eine Cycloalkylgruppe substituiert sein kann, wobei, wenn

- (i) R₁ ein Wasserstoffatom, R₃ eine n-Propylgruppe und R₄ eine Carboxygruppe darstellen, R₂ in 6-Stellung keine 3-Methyl-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl- oder 3-n-Hexyl-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-gruppe darstellen kann, oder wenn
 - (ii) R₁ ein Wasserstoffatom, R₃ eine n-Propyl- oder n-Butylgruppe und R₄ eine 1H-Tetrazolylgruppe darstellen, R₂ in 5- oder 6-Stellung keine Benzoxazol-2-yl-gruppe darstellen kann, oder wenn
 - (iii) R₁ ein Wasserstoffatom, R₃ eine n-Propylgruppe und R₄ eine Carboxygruppe darstellen, R₂ in 5- oder 6-Stellung keine 1-Methylbenzimidazol-2-yl-gruppe oder in 6-Stellung keine 1-n-Butylbenzimidazol-2-yl-, 1,5-Dimethylbenzimidazol-2-yl- oder 1-Methyl-5-trifluormethyl-benzimidazol-2-yl-gruppe darstellen kann, oder wenn
 - (iv) R₁ ein Wasserstoffatom, R₃ eine n-Butylgruppe und R₄ eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe darstellen, R₂ in 6-Stellung keine 1-Methylbenzimidazol-2-yl-gruppe darstellen kann, oder wenn
 - (v) R₁ ein Wasserstoffatom, R₃ eine n-Butylgruppe und R₄ eine Carboxygruppe darstellen, R₂ in 6-Stellung keine Benzimidazol-2-yl-gruppe darstellen kann, oder einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen Pyrrolidin-, Piperidin- oder Pyridinring, wobei an den Pyridinring über 2 benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylrest ankondensiert und eine zum N-Atom benachbarte Methylengruppe in einem Pyrrolidin- oder Piperidinring durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,
 - R₃ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, in welcher eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sein kann, oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen und
 - R₄ eine Carboxy-, Cyano-, 1H-Tetrazolyl- oder 1-Triphenyl-methyl-tetrazolylgruppe, eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkansulfonylaminocarbonyl-, Arylsulfonylaminocarbonyl- oder Trifluormethansulfonylaminocarbonylgruppe bedeuten,
- deren 1-, 3-Isomerengemische und deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen,
- wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, ein vorstehend erwähnter Alkanoyl-, Alkyl- oder Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome sowie ein vorstehend erwähnter Cycloalkylteil jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten kann.

2. Benzimidazole der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der
- R₁ in 4-Stellung ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl-, Fluormethyl-, Difluormethyl- oder Trifluormethylgruppe und
- R₂ eine Alkoxygruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, die in 3-, 4- oder 5-Position durch eine Imidazolylgruppe substituiert ist, eine Alkoxygruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3-, 4- oder 5-Position durch eine Benzimidazolyl- oder Tetrahydrobenzimidazolylgruppe substituiert ist,
- eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen substituierte Acylaminogruppe, in welcher der Acylrest eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkysulfonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Benzolsulfonylgruppe darstellt,
- eine Phthalimino- oder Homophthalimino gruppe, wobei eine Carbonylgruppe in einer Phthalimino gruppe durch eine Methylengruppe ersetzt sowie eine Methylengruppe in einer Homophthalimino gruppe durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann,
- eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylengruppe substituierte 5-, 6- oder 7-gliedrige Alkylenimino- oder Alkenylenimino gruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,
- eine Glutarsäureiminogruppe, in der die n-Propylengruppe perfluoriert, durch ein oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylengruppe substituiert sein kann,
- eine gegebenenfalls durch eine Alkyl- oder Phenylgruppe mono- oder disubstituierte Maleinsäureimi-

dogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Amidinogruppe,

5 eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe substituierte Benzimidazol-2-yl-gruppe, wobei der Phenylkern in einer vorstehend erwähnten Benzimidazol-2-ylgruppe zusätzlich durch ein Fluoratom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann, eine Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-, Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl-, Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Purin-8-yl-, Imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl- oder Imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl-gruppe, einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen Pyrrolidin-, Piperidin- oder Pyridinring, wobei an den Pyridinring über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylrest ankondensiert und eine zum N-Atom benachbarte Methylengruppe in einem Pyrrolidin- oder Piperidinring durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

10 eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Benzylgruppe substituierte über ein Kohlenstoffatom gebundene Imidazolylgruppe, welche zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

15 eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenylalkyl-, Tetramethylen-, Pentamethylen- oder Hexamethylengruppe substituierte Imidazolidindiongruppe,

20 eine Pyridazin-3-on- oder Dihydro-pyridazin-3-on-gruppe, die in 2-Stellung durch eine Methyl- oder Benzylgruppe substituiert sein kann,

25 eine R₇-NR₆-CO-NR₅-Gruppe, in der

30 R₅ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cyclohexyl- oder Benzylgruppe,

R₆ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Allyl-, Cyclohexyl-, Benzyl- oder Phenylgruppe,

R₇ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder

35 R₆ und R₇ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine geradkettige Alkyleniminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Morphinogruppe oder

R₅ und R₆ zusammen eine Alkylengruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen darstellen, oder

R₁ ein Wasserstoffatom- oder in 5-, 6- oder 7-Stellung ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Trifluormethylgruppe und

40 R₂ eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe substituierte Benzimidazol-2-yl-gruppe, wobei der Phenylkern in einer vorstehend erwähnten Benzimidazol-2-ylgruppe zusätzlich durch ein Fluoratom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann, eine Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-, Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl-, Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Purin-8-yl-, Imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl- oder Imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl-gruppe, einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen Pyrrolidin-, Piperidin- oder Pyridinring, wobei an den Pyridinring über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylrest ankondensiert und eine zum N-Atom benachbarte Methylengruppe in einem Pyrrolidin- oder Piperidinring durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, oder eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Benzylgruppe substituierte über ein Kohlenstoffatom gebundene Imidazolylgruppe, welche zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, wobei, wenn

45 (v) R₁ ein Wasserstoffatom, R₃ eine n-Butylgruppe und R₄ eine Carboxygruppe darstellen, R₂ in 6-Stellung keine Benzimidazol-2-yl-gruppe darstellen kann,

50 R₃ eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen und

R₄ eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe bedeuten,

deren 1-, 3-Isomerengemische und deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, ein vorstehend erwähnter Alkanoyl-, Alkyl- oder Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome sowie ein vorstehend erwähnter Cycloalkylteil jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten kann.

3. Benzimidazole der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R₁ in 4-Stellung ein Chloratom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Trifluormethylgruppe und

R₂ eine Alkoxygruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, die in 3-, 4- oder 5-Position durch eine Imidazolylgruppe substituiert ist, eine Alkoxygruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3-, 4- oder 5-Position durch eine Benzimidazolyl- oder oder Tetrahydrobenzimidazolylgruppe substituiert ist,

eine Alkanoylaminogruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkanoylteil oder eine N-Benzolsulfonylmethylaminogruppe,

eine Phthalimino- oder Homophthaliminogruppe, wobei eine Carbonylgruppe in einer Phthaliminogruppe durch eine Methylengruppe ersetzt sein kann,

eine 5-, 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

eine Glutarsäureiminogruppe, in der die n-Propylengruppe durch ein oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylengruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Alkyl- oder Phenylgruppe mono- oder disubstituierte Maleinsäureimidogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe substituierte Benzimidazol-2-yl-gruppe, wobei der Phenylkern in einer vorstehend erwähnten Benzimidazol-2-ylgruppe zusätzlich durch ein Fluoratom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann, eine Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-, Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl-, Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Purin-8-yl-, Imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl- oder Imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl-gruppe, einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen Pyrrolidin-, Piperidin- oder Pyridinring, wobei an den Pyridinring über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylrest ankondensiert und eine zum N-Atom benachbarte Methylengruppe in einem Pyrrolidin- oder Piperidinring durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Benzylgruppe substituierte Imidazol-4-yl-gruppe, welche zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

eine Pyridazin-3-on- oder Dihydro-pyridazin-3-on-gruppe, die in 2-Stellung durch eine Methyl- oder Benzylgruppe substituiert sein kann,

eine R₇-NR₆-CO-NR₅-Gruppe, in der

R₅ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cyclohexyl- oder Benzylgruppe,

R₆ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Allyl-, Cyclohexyl-, Benzyl- oder Phenylgruppe,

R₇ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder

R₅ und R₇ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine geradkettige Alkyleniminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Morpholinogruppe oder

R₅ und R₆ zusammen eine Alkylengruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen darstellen, oder R₁ ein Wasserstoffatom- oder in 5-, 6- oder 7-Stellung eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Trifluormethylgruppe und

R₂ eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe substituierte Benzimidazol-2-ylgruppe, wobei der Phenylkern in einer vorstehend erwähnten Benzimidazolgruppe zusätzlich durch ein Fluoratom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann, eine Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-, Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl-, Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Purin-8-yl-, Imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl- oder Imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl-gruppe, einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen Pyrrolidin-, Piperidin- oder Pyridinring, wobei an den Pyridinring über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylrest ankondensiert und eine zum N-Atom benachbarte Methylengruppe in einem Pyrrolidin- oder Piperidinring durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, oder eine in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Benzylgruppe substituierte Imidazol-4-yl-gruppe, welche zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, wobei, wenn

(v) R₁ ein Wasserstoffatom, R₃ eine n-Butylgruppe und R₄ eine Carboxygruppe darstellen, R₂ in 6-Stellung

keine Benzimidazol-2-yl-gruppe darstellen kann,

R₃ eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen und

R₄ eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe bedeuten,

deren 1-, 3-Isomerengemische und deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

4. Benzimidazole der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R₁ in 4-Stellung eine Methylgruppe oder ein Chloratom und

R₂ eine Alkoxygruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, die in 3-, 4- oder 5-Position durch eine Imidazolylgruppe substituiert ist, eine Alkoxygruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3-, 4- oder 5-Position durch eine Benzimidazolyl- oder Tetrahydrobenzimidazolylgruppe substituiert ist,

eine Alkanoylaminoegruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkanoylteil oder eine N-Benzolsulfonylmethylenaminoegruppe,

eine Phthalimino- oder Homophthaliminoegruppe, wobei eine Carbonylgruppe in einer Phthaliminoegruppe durch eine Methylengruppe ersetzt sein kann,

eine 5-, 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine Alkyl- oder Phenylgruppe mono- oder disubstituierte Maleinsäureimidogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Benzimidazol-2-yl-gruppe, wobei der Phenylkern in einer vorstehend erwähnten Benzimidazolgruppe zusätzlich durch ein Fluoratom substituiert sein kann, eine Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl- oder Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-gruppe,

eine in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Imidazol-4-yl-gruppe,

eine Pyridazin-3-on- oder Dihydro-pyridazin-3-on-gruppe, die in 2-Stellung durch eine Methyl- oder Benzylgruppe substituiert sein kann, oder

R₁ ein Wasserstoffatom oder in 5-, 6- oder 7-Stellung eine Methylgruppe und
R₂ eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen

substituierte Benzimidazol-2-yl-gruppe, die im Phenylkern zusätzlich durch ein Fluoratom substituiert sein kann, eine in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Imidazol-4-yl-gruppe oder eine Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-gruppe, wobei, wenn

(v) R₁ ein Wasserstoffatom, R₃ eine n-Butylgruppe und R₄ eine Carboxygruppe darstellen, R₂ in 6-Stellung keine Benzimidazol-2-yl-gruppe darstellen kann,

R₃ eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen und

R₄ eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe bedeuten,

10 deren 1-, 3-Isomerengemische und deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

5. Folgende Benzimidazole der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

(b) 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(c) 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-oxo-isoindolin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(d) 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(e) 4'-[[2-n-Butyl-6-(2,3-dimethylmaleinsäureimino)-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

(f) 4'-[[2-n-Butyl-6-(isopropylcarbonylamino)-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

(g) 4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(morpholinocarbonylamino)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

(h) 4'-[[2-n-Butyl-6-(cyclohexylaminocarbonylamino)-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

(i) 4'-[(2-Cyclopropyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

(j) 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-5-fluor-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

(k) 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(l) 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

(m) 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(n) 4'-[(2-n-Propyl-4-chlor-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(o) 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

(p) 4'-[[2-Ethyl-4-methyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(q) 4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(r) 4'-[[2-n-Propyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(s) 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

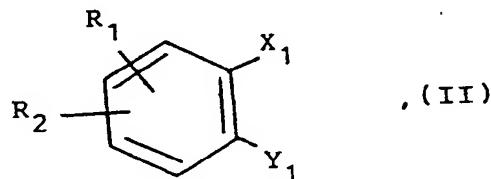
(t) 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(u) 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl und

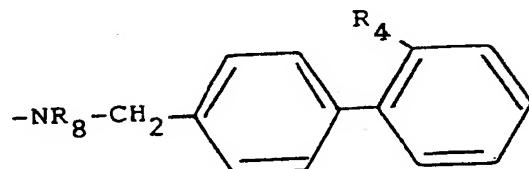
(v) 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-6-fluor-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

deren 1-, 3-Isomerengemische und deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

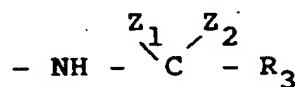
6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.
7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels mit Angiotensin-antagonistischer Wirkung.
9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.
10. Verfahren zur Herstellung der Benzimidazole gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß
- a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



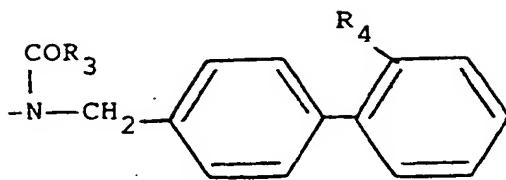
30 in der
R₁ und R₂ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, einer der Reste X₁ oder Y₁ eine Gruppe der allgemeinen Formel



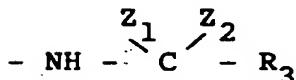
und der andere der Reste X₁ oder Y₁ eine Gruppe der allgemeinen Formel



50 darstellen, wobei R₃ und R₄ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, R₈ ein Wasserstoffatom oder eine R₃CO-Gruppe, wobei R₃ wie vorstehend erwähnt definiert ist.
Z₁ und Z₂, die gleich oder verschieden sein können, gegebenenfalls substituierte Aminogruppen oder gegebenenfalls durch niedere Alkylgruppen substituierte Hydroxy- oder Mercaptogruppen oder Z₁ und Z₂, zusammen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe, eine Alkylendioxy- oder Alkylendithiogruppe mit jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei jedoch einer der Reste X₁ oder Y₁ eine Gruppe der allgemeinen Formel



oder

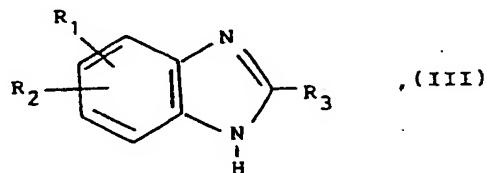


15

darstellen muß, cyclisiert und ein gegebenenfalls so erhaltenes entsprechendes N-Oxid reduziert wird oder

b) ein Benzimidazol der allgemeinen Formel

20

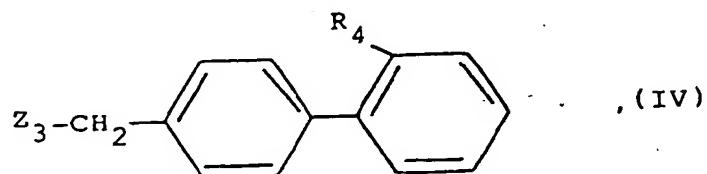


30

in der

R₁ bis R₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, mit einer Biphenylverbindung der allgemeinen Formel

35



40

in der

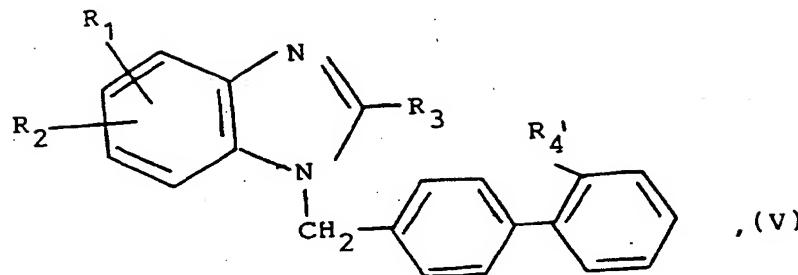
R₄ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist und Z₃ eine nukleophile Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt wird oder

45

c) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine Carboxygruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

50

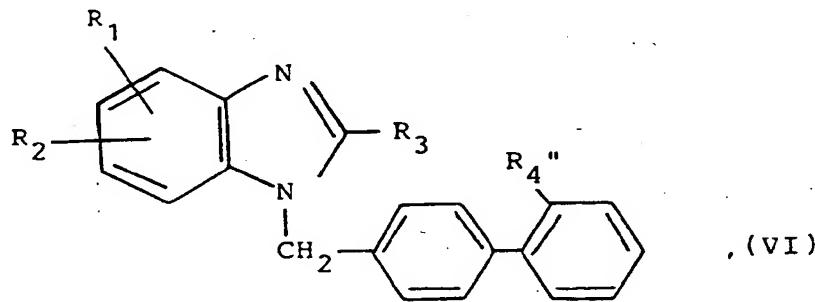
55



in der

R₁ bis R₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind undR₄' eine mittels Hydrolyse, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe darstellen, in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird oderd) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine 1H-Tetrazolylgruppe darstellt, ein Schutzrest von einer Verbindung der allgemeinen Formel

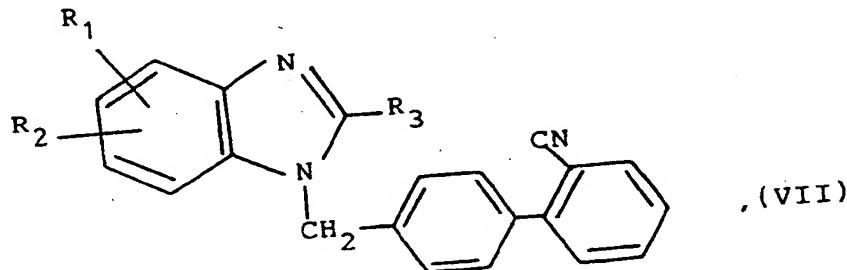
20



in der

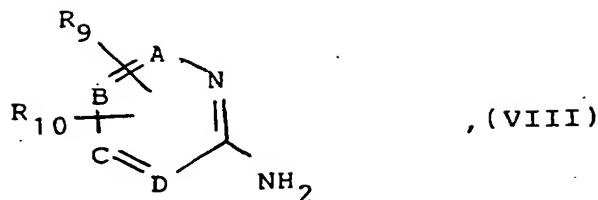
R₁', R₂ und R₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind undR₄'' eine in 1- oder 3-Stellung durch einen Schutzrest geschützte 1H-Tetrazolylgruppe darstellt, abgespalten wird odere) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine 1H-Tetrazolylgruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

40

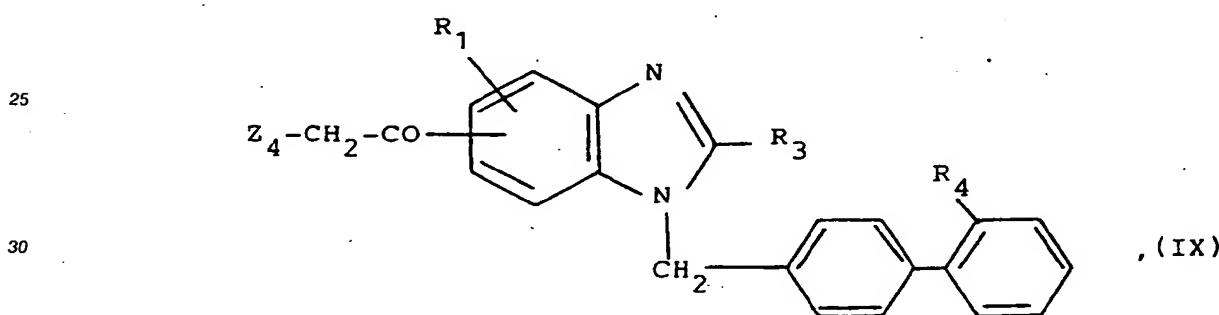


in der

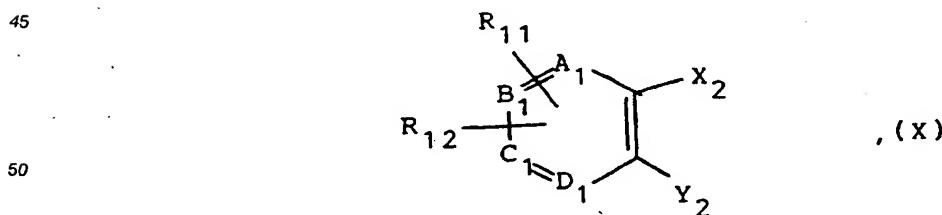
R₁ bis R₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, mit Stickstoffwasserstoffsäure oder deren Salzen umgesetzt wird oderf) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₂ eine der in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl-, Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl- oder Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-gruppen darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



10 in der
einer der Reste A, B, C oder D eine Methingruppe oder ein Stickstoffatom und
die übrigen der Reste A, B, C oder D Methingruppen oder A und B jeweils eine Methingruppe und
die -C = D-Gruppe ein Schwefelatom,
R9 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Phenyl-, Nitro-,
Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylamino-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-,
Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Trifluormethyl-, Alkanoyl-,
Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe und
R10 ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, eine Methyl-, Methoxy- oder Hydroxygruppe, wobei,
falls R9 und R10 benachbarte Methylgruppen darstellen, diese durch eine Methylen- oder Ethylen-
gruppe miteinander verknüpft sein können, bedeuten mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



35 in der
R1, R3 und R4 wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und
Z4 eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom,
z.B. ein Chlor- oder Bromatom, darstellt, umgesetzt wird oder
40 g) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R2 eine der in den
Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Benzimidazol-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-
2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl-, Imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl- oder
Purin-8-yl-gruppen darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



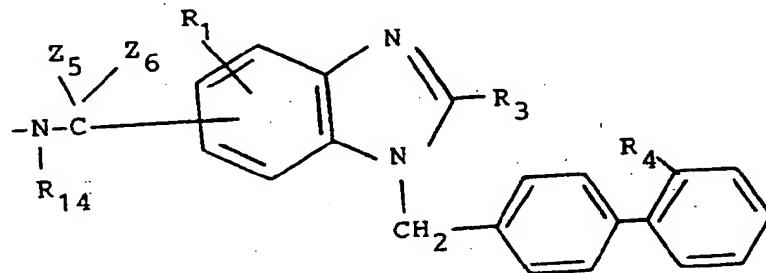
55 in der
null, einer oder zwei der Reste A1, B1, C1 oder D1 ein Stickstoffatom und
die verbleibenden Reste der Reste A1, B1, C1 oder D1 Methingruppen,
R11 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Phenyl-, Nitro-,
Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylamino-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-,

Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Trifluormethyl-, Alkanoyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe und R₁₂ ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, eine Methyl-, Methoxy- oder Hydroxygruppe, einer der Reste X₂ oder Y₂ eine R₁₃-NH-Gruppe und der andere der Reste X₂ oder Y₂ eine Gruppe der allgemeinen Formel

5

10

15



20

25

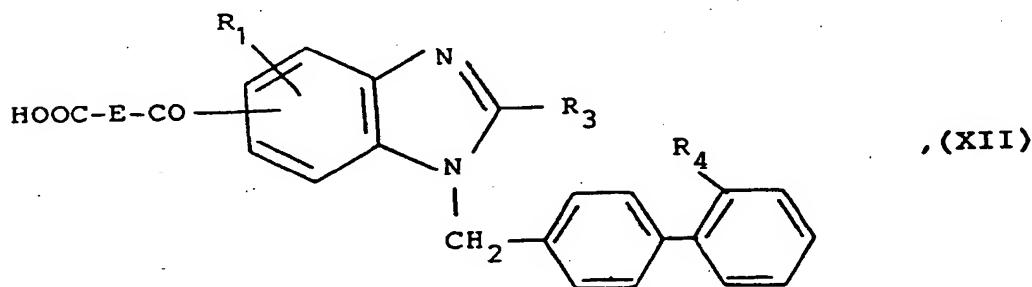
30

35

40

45

darstellen, wobei wobei R₁, R₃ und R₄ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, einer der Reste R₁₃ oder R₁₄ ein Wasserstoffatom und der andere der Reste R₁₃ oder R₁₄ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe, Z₅ und Z₆, die gleich oder verschieden sein können, gegebenenfalls substituierte Aminogruppen oder gegebenenfalls durch niedere Alkylgruppen substituierte Hydroxy- oder Mercaptogruppen oder Z₅ und Z₆, zusammen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe, eine Alkylendioxy- oder Alkylendithiogruppe mit jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, cyclisiert und ein gegebenenfalls so erhaltenes entsprechendes N-Oxid reduziert und eine so erhaltene Verbindung gegebenenfalls anschließend hydrolysiert wird oder
h) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₂ eine Dihydro-pyridazin-3-on- oder Pyridazin-3-on-gruppe darstellt, die in 2-Stellung eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder im Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der

R₁, R₃ und R₄ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und

E eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Ethylen- oder Ethenylengruppe darstellt, oder deren reaktionsfähige Säurederivate wie deren Ester, Amide oder Halogenide mit einem Hydrazin der allgemeinen Formel

H₂N - NHR₁₅ (XIII)

55

in der

R₁₅ ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, umgesetzt wird und

EP 0 502 314 A1

erforderlichenfalls ein während der Umsetzungen a) bis h) zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

gewünschtenfalls anschließend ein so erhaltenes 1-, 3-Isomerengemisch einer Verbindung der allgemeinen Formel I mittels Isomerentrennung in ihr 1- und 3-Isomer aufgetrennt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihr Salz, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihr physiologisch verträgliches Salz mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

EP 92 10 1579

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE		Betreff Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. CL.5)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile		
X	EP-A-0 400 835 (MERCK & CO. INC.) * Seiten 12-27; Seite 4 - Seite 10, Zeile 29 *	1-4,6- 10	C 07 D 235/08 A 61 K 31/415 C 07 D 401/04 C 07 D 403/04 C 07 D 403/10 C 07 D 401/14 C 07 D 403/14 C 07 D 471/04 C 07 D 487/04 C 07 D 513/04
D,X	EP-A-0 392 317 (Dr. KARL THOMAE GmbH) * Das ganze Dokument *	1-4,6- 10	
A	EP-A-0 399 732 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC)		
A	US-A-4 880 804 (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND CO.)		
P,A	EP-A-0 468 470 (Dr. KARL THOMAE GmbH)		
RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. CL.5)			
C 07 D A 71 K			
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche: 5 Unvollständig recherchierte Patentansprüche: 1-4,6-10 Nicht recherchierte Patentansprüche: Grund für die Beschränkung der Recherche:</p>			
<p>Siehe Blatt -C-</p>			
Recherchenort DEN HAAG	Abschlußdatum der Recherche 14-05-1992	Prüfer DE BUYSER I.A.F.	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

Die Abfassung der Ansprüche ist nicht klar und knapp zu fassen (Art. 83-84, EPA) und enthält eine so grosse Zahl Verbindungen dass eine vollständige Recherche auf ökonomischen Gründen nicht möglich ist [Siehe Richtlinien für die Prüfung im Europäischen Patentamt, Teil 8, Kapittel III,2 (Umfang der Recherche)]. Geleitet durch den Sinn der Anfrage und die erfinderische Idee als offenbart in die Beschreibung der vorliegende Anfrage, ist die Recherche gegründet auf die Beispiele.

THIS PAGE BLANK (USPTO)